

**METABOLISCHE UND NIERENPHYSIOLOGISCHE
VERÄNDERUNGEN NACH INJEKTION VON
 β -PYRIDYLCARBINOL WÄHREND GLUCOSE-,
FRUCTOSE- UND KOCHSALZINFUSIONEN
BEIM HANFORD-SCHWEIN**

Wilhelm Fischer

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0083

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Zöllner

METABOLISCHE UND NIERENPHYSIOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN
NACH INJEKTION VON β -PYRIDYLCARBINOL WÄHREND GLUCOSE-,
FRUCTOSE- UND KOCHSALZINFUSIONEN BEIM HANFORD-SCHWEIN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wilhelm Fischer
aus
Hohenpeißenberg

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: --

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975



HÄUFIG GEBRAUCHTE ABKÜRZUNGEN:

ADH:	Antidiuretisches Hormon
Ag-Ak:	Antigen-Antikörper
B-PC:	beta-Pyridylcarbinol
FFS:	Freie Fettsäuren
GFR:	Glomerulumfiltrationsrate
Inj.:	Injektion
IRI:	Immunoreaktives Insulin
KG:	Körpergewicht

GLIEDERUNG

- I Einleitung
- II Methodik
 - 1. Operation
 - 2. Versuchsvorbereitung
 - 3. Materialverarbeitung
 - 4. Versuchsablauf
- III Ergebnisse : physiologischer Teil
 - 1. Flüssigkeitsbilanz
 - 2. Glucose- und Natrium- Bilanz
 - 3. Harnzeitvolumen
 - 4. Kreatinin : Urin- und Plasmawerte
 - 5. Harnstoff : " "
 - 6. Glucose : " "
 - 7. Insulin : - "
 - 8. Natrium : " "
 - 9. Kalium : " "
 - 10. FFS : - "
 - 11. Hämatokrit : - "
 - 12. pH-Werte : " -
- IV Ergebnisse : Pharmakologischer Teil
 - 1. Harnzeitvolumen
 - 2. Kreatinin : Urin- und Plasmawerte
 - 3. Harnstoff : " "
 - 4. Glucose : " "
 - 5. Insulin : - "
 - 6. Natrium : " "
 - 7. Kalium : " "
 - 8. FFS : - "
 - 9. Hämatokrit: - "
 - 10. pH-Werte : " -
- V Diskussion
 - 1. Physiologischer Teil
 - 2. Pharmakologischer Teil
 - i. Urin
 - a) in den ersten 15 min nach β -PC -Injektion
 - b) zweite Abnahmeprobe nach β -PC -Injektion
 - ii. Plasma
- VI Anhang : Heparin und Insulinbestimmung
- VII Zusammenfassung
- VIII Tabellen
- IX Literaturverzeichnis

Das Miniaturschwein eignet sich als Versuchstier für die experimentelle Medizin in besonderem Maße, da es in Gewicht und Größe dem Menschen vergleichbar ist und vor allem in vielen biologischen Parametern mit ihm übereinstimmt. Erwähnt sei nur Herz- und Kreislaufsystem und auch Ernährung.

Im ersten Teil der Arbeit kam es darauf an, noch mehr physiologische Daten über das Hanford-Miniaturschwein zu gewinnen in Hinsicht auf die parenterale Ernährung sowie auf den Wasser- und Elektrolythaushalt, und somit bessere Vergleichsmöglichkeiten mit dem Menschen zu bekommen.

Im zweiten Teil wurden pharmakologische Untersuchungen angestellt. Ziel und Zweck war es, Übereinstimmungen oder Abweichungen bei Mensch und Miniaturschwein aufzuzeigen hinsichtlich der Urin- und Blutveränderungen nach Injektion von β -Pyridylcarbinol¹ (Ronicol^R; Hoffmann La Roche) unter mehrstündiger Glucose-, Fructose- und NaCl-Infusion. Dabei bietet das Versuchstier den großen Vorteil, daß mit Hilfe von chronisch implantierten Kathetern in Herzvorhof, Vena cava und Harnblase Injektionen, Infusionen und Materialentnahme ohne Stress vorgenommen und somit störende psychische Wirkungen ausgeschlossen werden können, wie sie beim Menschen denkbar sind.

METHODIK

Es wurden 20 Versuche an 4 männlichen kastrierten Hanford-Miniaturschweinen (Nr. 32, 36, 40, 41) vorgenommen. Es war eine so kleine Zahl an Tieren, um jedes Tier mit sich selbst unter verschiedenen Infusionen vergleichen zu können. Sie besaßen ein Durchschnittsgewicht von 52,3 kg. Ihnen wurde ein Katheter in Herzvorhof, Vena cava (sup. oder inf.) und Harnblase unter sterilen Bedingungen implantiert. Sie waren dabei anästhesiert² und intubiert. Die Katheter bestanden aus Silikon-Kautschuk. Die Gefäßkatheter mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm wurden über die Vena jugularis externa in die Vena cava superior und in den Vorhof, bzw. über die Vena femoralis in die Vena cava inferior vorgeschoben.

Zur Blasenkatheter-Implantation ging man suprapubisch

1 Abkürzung: β -PC

2 verwendet wurde Hypnodil^R und Stresnil^R

ein und eröffnete die Blase. Der Katheter verlief von der Blase subkutan zu seinem Austritt lateral und dorsal des Schwanzansatzes. Er war so präpariert, daß der Abschnitt in der Blase einen Ring bildete und viele Öffnungen in diesem Ring ein Anlegen der Blasenwand bei Aspiration verhinderten (Abb.1).

Durch diese Präparation war es möglich, den Urin aus der Blase vollständig zu entfernen, was durch Einspritzen und Wiederabziehen eines Kontrastmittels durch den Katheter unter dem Röntgenschirm gezeigt werden konnte (Abb.1).

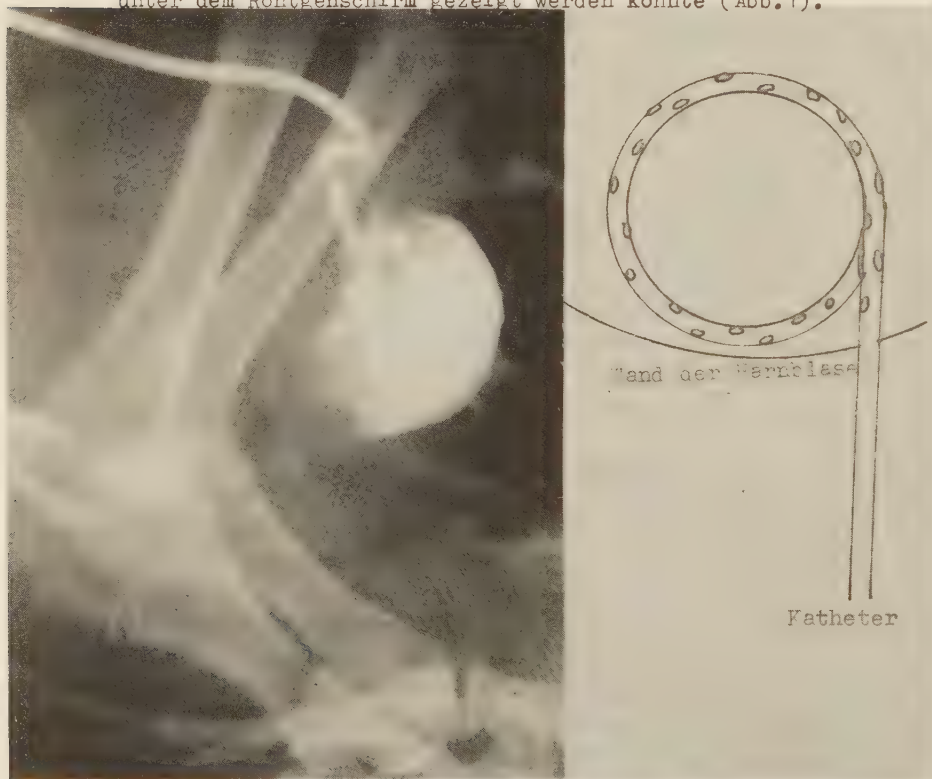


Abb.1: Kontrastmittelfüllung der Harnblase durch den implantierten Katheter (rechts: Schema des Katheters).

Außerhalb der Versuchszeit konnte das Schwein seine Blase durch Spontanmiktion entleeren. Die Tiere wurden

nach der Operation mit einem Dikumarolpräparat (Marcumar^R; Hoffmann La Roche) auf einen Quickwert von 25-30% eingestellt. Den Blasen**katheter** spülten wir alle **zwei Tage** mit Nitrofurantoin (Furadantin; Boehringer Mannheim), die Gefäß**katheter** mit 0,9%NaCl-Lösung, die letzteren wurden noch mit 3,8% Natrium-Citrat-Lösung gefüllt.

VERSUCHSVORBEREITUNG

Während die ersten 11 Versuche noch in den Boxen der Tiere durchgeführt wurden, konnten die restlichen 9 in der Käfigwaage vorgenommen werden. Die Tiere wurden dabei am Anfang, während und am Ende des Versuches gewogen. Der Kot, den die Tiere während des Versuches ausschieden, wurde entfernt, und das Gewicht des Kotes zum jeweiligen Gewicht des Schweines hinzugerechnet.

Für die Infusion einer konstanten Flüssigkeitsmenge/Zeit wurde eine Pumpe verwendet (Harvard Apparatus Co., Dover, Mass.), bei der man die gewünschte Infusionsrate/min durch stufenlose Regelung einstellen kann. Die Infusionsrate wurde am Ende eines jeden Versuchs anhand der infundierten Gesamtmenge überprüft.

Die Infusionslösung wurde auf Körpertemperatur erwärmt und an ~~der~~ Decke oder an der Wand oberhalb der Pumpe befestigt und mit ihr durch einen Infusionsschlauch verbunden (Abb.2). Von der Pumpe führte ein Infusionsschlauch zum Herzvorhofkatheter des Tieres. Dieser Schlauch war an einer leicht dehnbaren Feder elastisch aufgehängt, so daß sich das Tier in der Waage frei bewegen konnte, jedoch den Infusionsschlauch nicht mit den ~~Zähnen~~ erreichte. Damit der Vorhofkatheter noch mehr zugentlastet würde, wurde der Schlauch mit einem Pflaster am Rücken des Tieres befestigt. Aus dem anderen Katheter (in der Vena cava) konnte man die Blutproben entnehmen.

Für die Urinentnahme wurde mit Hilfe von Pflaster ein Plastikbeutel unterhalb des Schwanzansatzes angeheftet, der mit dem Blasen**katheter** verbunden war. Dieser Beutel wurde alle 30 min bzw. 15 min (um den Injektionstermin

herum) durch einfaches Umkehren in ein Gefäß entleert. Dabei mußte man ungefähr alle 10 bis 15 min und natürlich an jedem Meßtermin den Urin aus der Blase vollständig abziehen, um möglichst jede Spontanmiktion zu vermeiden. Da diese aber doch manchmal auftrat, mußte noch eine weitere Maßnahme ergriffen werden, um eine exakte Urinmengenbestimmung gewährleisten zu können. Dafür wurde bei den 4 Versuchstieren (männlich-kastriert) unter den Penis eine Plastiktüte gehängt (Abb.2). Sie war an vier Schnüren befestigt, die über den Rücken zusammengebunden waren. Bei eingetretener Spontanmiktion konnte der Urin aus der Tüte mit einer 20 ccm Spritze abgesaugt werden, auf die ein 30 cm langer Schlauch aufgesteckt war. Somit brauchte die Tüte erst am Ende des Versuches ²⁰abgenommen werden.

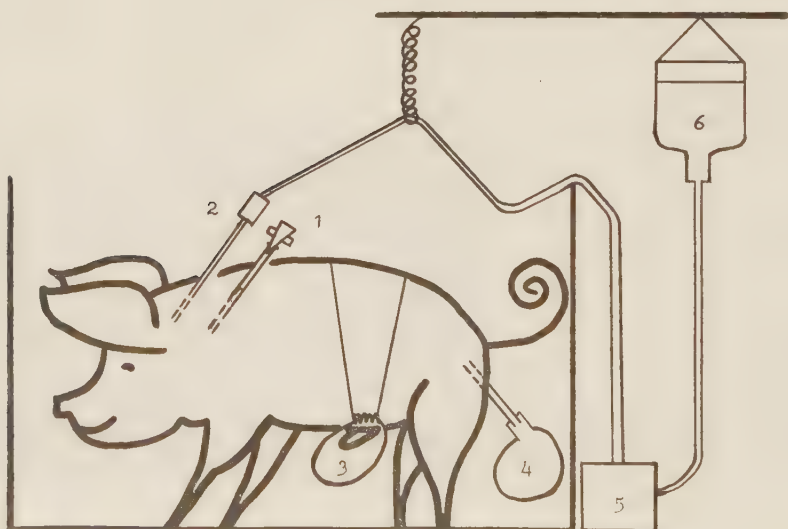


Abb.2: Versuchsaufbau; 1 = V.cava-Katheter; 2 = Vorhofkath. mit Infusionsschlauch; 3 = Plastiktüte unter Penis; 4 = Beutel mit Blasen kath. verbunden; 5 = Infusionspumpe; 6 = Infusionslösung

MATERIALVERARBEITUNG

In Zeitintervallen von 30 min (bzw. 15 min um den Injektionstermin herum) wurde der Urin gesammelt und Proben daraus sofort tiefgefroren ($-20^{\circ}\text{Celsius}$). Außerdem wurden Proben entnommen zur Messung der pH-Werte. Diese bestimmten wir sogleich nach Versuchsende mit dem pH-Meter.

Das Blut wurde von dem Katheter aus der V.cava sup. bzw. inf. abgezogen. Die ersten 5 ml wurden jeweils verworfen. Zu den Proben gaben wir bei der ersten Hälfte der Versuche ungefähr konstante Mengen Trockenheparin, bei der zweiten Hälfte genau konstante Mengen an Flüssigheparin (Idquemin^R; 500E/5ml Blut), da gezeigt wurde, daß auch die Quantität von Heparin einen Einfluß auf die Insulinwerte (IRI) besitzt (siehe auch Anhang). Sofort nach Blutentnahme wurde der Hämatokrit bestimmt, das Blut zentrifugiert und die Plasmaproben sogleich eingefroren. Die nicht eingefrorenen Proben für die Bestimmung der freien Fettsäuren wurden anschließend an den Versuch nach der Methode von Trout et al. (1960) weiterverarbeitet.

Die Uringlucose wurde mit Hilfe der Hexokinase/ Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Reagentien: Firma Boehringer) bestimmt. Diese Methode bietet den Vorteil, daß sie sehr spezifisch auf Glucose reagiert und daß keine anderen Urinbestandteile (wie z.B. Harnsäure) stören können (10;51;101; 120). Die Urinproben sollte man vorher filtrieren, um Partikel zu entfernen, die bei der Extinktionsmessung stören könnten.

Die Plasmaproben für Glucose-Bestimmung wurden gleich nach dem Zentrifugieren mit Uranylacetat versetzt und im Verhältnis 10:1 verdünnt, danach eingefroren. Plasma-Glucose wurde mit Hilfe der Glucoseoxydase/Peroxydase -Methode (Reagentien: Firma Boehringer) bestimmt. Alle Werte entstanden aus Mittelung von Duplikaten, größere Abweichungen wurden mit Triplikaten nachgeprüft. Die Elektrolyte im Plasma und Urin wurden mit dem Flammenphotometer gemessen, Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen mit dem Autoanalyser des Kliniklabors ermittelt. Zur Insulinbestimmung in Triplikaten

nach der Methode von Hales und Randle (1960) wurde der Immunoassaykit von Radiochemical Centre, Amersham, England, gebraucht.

VERSUCHSABLAUF

Den Tieren wurde 18 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen. Sie konnten jedoch bis zum Versuchsbeginn nach Belieben Wasser trinken. Außerdem erhielten sie in den 30 min vor Beginn 500ml 0,9% NaCl-Lösung infundiert, damit gleich am Anfang eine bessere Diurese erreicht werden konnte. Die Infusion während der Versuche bestand aus 10% Glucose (n=6), 5% Glucose (n=1), 10% Fructose (n=5), 5% Fructose (n=1), 0,9% NaCl-Lösung (n=7). Verabreicht wurden 10ml/kg/Std Infusionslösung, bzw. 20ml/kg/Std bei 5% Glucose-oder Fructose-Lösung und bei einem Versuch mit 0,9% NaCl-Lösung. Das entspricht 1g/kg/Std. Glucose bzw. Fructose und 0,355g Natrium/kg/Std. bzw. bei Versuch 18; 0,710g Natrium/kg/Std.

Bei zwei der 20 Versuche konnte nur Blut gewonnen werden, da die Blasenkateter entweder verstopft oder von Granulationsgewebe überwuchert waren. Die Versuche dauerten durchschnittlich 420 min. Bei der ersten Hälfte der Versuche wurde nach 225 min B-Pyridylcarbinol (4mg/kg) und nach 345 min 2ml Placebo injiziert, bei der zweiten Hälfte nach 225min 2ml Placebo und nach 285 min B-Pyridylcarbinol (4mg/kg). Dieser Umtausch wurde vorgenommen, um zu vermeiden, daß man bei der Injektion in eine Konstellation hineingeriete, die vielleicht zu diesem Zeitpunkt physiologischerweise einen " Berg " oder ein " Tal " in bestimmten Meßwerten ergeben hätte. Auch wurde bei den ersten Versuchen der Injektionstermin um mehrere Minuten verschoben, weil ein konstantes Harnzeitvolumen abgewartet werden sollte, was sich bei den einzelnen Versuchen nur sehr grob einstellte.

Bei allen Versuchen wurde ungefähr in der Mitte der Versuchszeit (frühestens nach 225 min) 4 mg/kg Körpergewicht 8-Pyridylcarbinol injiziert, außer bei Versuch 12. Hier wurde Adrenalin 1:1000 (= 1ml Suprarenin^R) injiziert.

ERGEBNISSE

Physiologischer Teil

Ausgewertet werden die ersten 225 min nach Versuchsbeginn, also vor Injektion der Pharmaka (ausgenommen Gesamtbilanzen).

Flüssigkeitsbilanz

Das Gewicht der Schweine vor und nach der Infusion wurde bestimmt, sowie die Urinausscheidung während des ganzen Versuches (Tabelle 1). Dabei wurde, wie erwähnt, auch das Gewicht des Kotes mitberechnet, den das Tier in der betreffenden Zeit ausschied. Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß in Hinsicht auf die Gewichtsänderung des Tieres ein Unterschied besteht zwischen der Infusionsmenge von 10 und von 20 ml/kg/Std. Bei 10 ml/kg/Std ergibt sich eine geringe Gewichtsabnahme des Tieres (schwankt zwischen 0,1 und 0,5 kg), bei der doppelten Infusionsgeschwindigkeit eine kleine Gewichtszunahme (zwischen 0,1 und 0,7 kg) am Ende des Versuches. Diese Ergebnisse gelten für eine Infusionsdauer von 420 min.

Außerdem zeigt Tabelle 1, daß unter diesen Bedingungen bei einer doppelten Infusionsgeschwindigkeit auch in etwa das doppelte Harnzeitvolumen zu erwarten ist.

Tabelle 3 und die Versuche 19 und 20 (Tab.1) ergeben, daß am Anfang der Infusion immer eine Gewichtszunahme erfolgt.

Das Maximum dieser Zunahme liegt für die Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/kg/Std ungefähr bei 60 bis 120 min nach Infusionsbeginn (Vorhydrierung mit NaCl-Lösung nicht einberechnet), für die doppelte Geschwindigkeit in etwa bei 120 bis 180 min.

Die ausgeschiedene Urinmenge in Prozent der Infusionsmenge bewegt sich zwischen 31% und 98%, wobei beide Extremwerte unter NaCl-Infusionen zu finden sind (Tab.1: Versuch 7

und 15). Der Durchschnitt liegt für die Infusion von 10 ml/kg/Std bei 68%, von 20 ml/kg/Std bei 73%, was bei diesen Schwankungen nicht als verwertbarer Unterschied einzuschätzen ist (Tab.2). Jedoch scheint die prozentuale Urinmenge für jedes einzelne Tier relativ konstant zu sein trotz der verschiedenen Infusionen. Bei Schwein Nr.40 schwankt die Prozentzahl zwischen 85% und 98% (Differenz 13%), bei Schwein Nr.41 zwischen 69% und 81% (Diff. 12%), bei Schwein Nr.32 zwischen 43% und 52% (Diff. 9%). Schwein Nr 36 dagegen zeigt größere Unterschiede unter den verschiedenen Infusionsarten. Während die Werte unter NaCl-Infusion sehr tief liegen, nämlich zwischen 31% und 38% (Diff. aber nur 7%), weist dieses Tier eine größere Schwankungsbreite unter Glucose- und Fructose-Infusion auf, zwischen 60% und 88% (Diff.28%).

Wenn man davon ausgeht, daß die Schweine unter Infusion durchschnittlich zwischen 68% und 73%, also rund 70% der Infusionsmenge über den Urin ausscheiden und sie im Mittel nach einer Infusion über 420 min ungefähr das Anfangsgewicht besitzen, so müssen die anderen 30% = 3ml/kg/Std und mehr (wegen Oxydationswasser) über andere Mechanismen ausgeschieden, d.h. also abgeatmet, ausgeschwitzt und mit dem Speichel verloren werden.

Glucose- und Natrium-Bilanz

(Tab.4 u.5; Abb.3 u. 4)

Die Glucose- sowie die Na^+ -Ionen-Ausscheidung durch den Urin wurde gemessen. In Tab.4 u.5 sind die Glucoseverwertung und die Na-Bilanz (das ist: infundierte Menge minus durch Urin ausgeschiedene Menge) ermittelt. Dabei wird die Injektion von 2ml Placebo und 4 mg/kg KG^{-1} 2-Pyridylcarbinol während des Versuches außer Acht gelassen. Diese Injektion scheint die Werte der Natrium- und Glucose- Bilanz nicht entscheidend zu beeinflussen, jedenfalls nicht bei einer Versuchsdauer von 420 min.

Die Glucoseverwertung (Tab.4, vorletzte Spalte) stimmt etwa mit Werten überein, wie sie Heuckenkamp und Zöllner beim Menschen finden: von 93%-98%, Durchschnitt: 97% (44;124;). Unsere Werte schwanken zwischen 98,5% und nahe 100% (Durchschnitt: 99,4%). Dabei zeigt der Versuch mit 5%iger Glucose-

1: KG = Körpergewicht

Infusion gegenüber den Versuchen mit 10%iger Glucose-Infusion (bei beiden beträgt die Zufuhrgeschwindigkeit: 1g Glucose/kg/Std) die höchste Glucoseverwertung mit nahe 100% . Allerdings weist dasselbe Versuchstier Nr.41 auch bei 10% Glucose-Infusion eine sehr hohe Verwertung auf(99,3%).

Die Natrium-Bilanz zeigt eine wesentlich niedrigere Prozentzahl und eine bedeutend größere Schwankungsbreite als die Glucoseverwertung (Tab.5). Hier erscheinen Werte zwischen 32% und 76%, Durchschnitt 52,1%. Bei einem Schwein (Nr.36) treten in beiden Versuchen recht konstante Prozentzahlen auf, 73,3% und 76,1%. Schwein 41, bei dem ein Versuch bei doppelter Infusionsgeschwindigkeit (20 ml 0,9% NaCl-Lösung/kg/Std) vorgenommen wurde, scheidet bei diesem Versuch (=Nr. 18) im Verhältnis zur Infusionsmenge weniger Na-Ionen durch den Urin aus als bei Versuch 11: Na-Bilanz 56,2% gegenüber 31,4%.

Wenn man die Na- Ausscheidung durch den Urin mit dem Harnzeitvolumen vergleicht, so ergibt sich, daß mit höherer Na-Ausscheidung auch ein höheres Harnzeitvolumen resultiert, so daß die durchschnittliche Na-Konzentration im Urin von Versuch zu Versuch relativ konstant bleibt(Abb.3).

Aus der Reihe fällt Versuch 18 , bei dem 20 ml/kg/Std von 0,9% NaCl-Lösung (im Gegensatz zu 10 ml/kg/Std bei den anderen) infundiert wurden. Er zeigt eine deutlich erniedrigte Na-Konzentration im Urin gegenüber den übrigen Versuchen.

Harnzeitvolumen (Abb.4 u.5; Tab.6 u.7)

Das Harnzeitvolumen zeigt in den einzelnen Versuchen eine wellenförmige Bewegung (Abb.17). Das Maximum der Welle tritt jedoch zu verschiedenen Zeiten auf, so daß der Anstieg der Mittelwerte des Harnzeitvolumens in den 225 min nach Infusionsbeginn stetig erfolgt (Abb.5) .

Aus Abb.5 ist auch ersichtlich, daß unter Glucose-Infusion die höchsten Werte der Diurese erreicht werden.

Unter Fructose-Infusion sind die Werte etwas niedriger und am niedrigsten unter NaCl-Infusion. Dafür stellt sich bei NaCl-Infusion am schnellsten ein " steady state " ein, hier (im Mittel) nach 90 min. Dieses "steady state" hält

A		
Versuch Nr	Konz. des Urins an Na-Jonen (mval/l)	Schwein Nr
4	108	36
7	119	36
11	131	41
15	121	40
18 (dopp. Inf.menge)	92	41

B

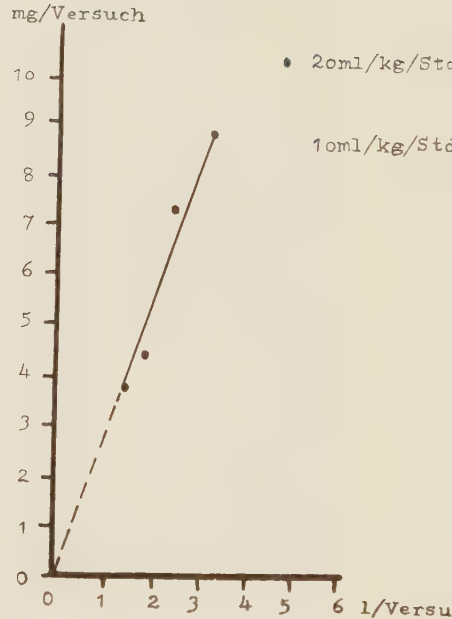


Abb.3

A: Tabelle B: Diagramm:

Abszisse : Urinmenge /Versuch

Ordinate : ausgeschiedene Na-
menge/Versuch

Abb.4

Harnzeitvolumen

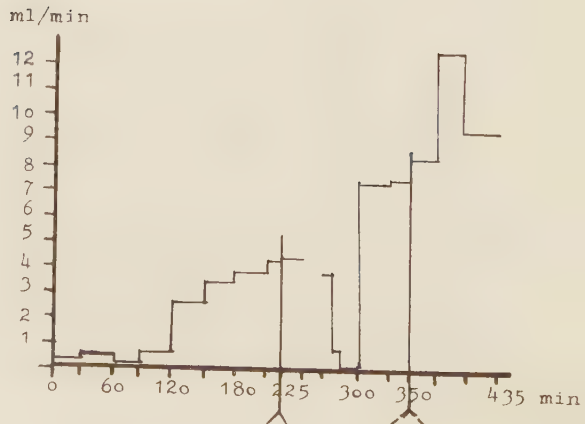
Versuch 4

0,9% NaCl-Infusion

Injektion von

Ronicol^R :

von Placebo:



sich jedoch nicht den ganzen Versuch hindurch, sondern das Harnzeitvolumen steigt unter NaCl-Infusion meist deutlich an gegen Ende der einzelnen Versuche, oder es zeigt einen fast linearen Anstieg von Anfang an wie in Versuch 4 (Abb.4). Trotzdem liegt die mit dem Urin ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge bei NaCl-Infusion noch deutlich unter der bei Glucose-Infusion (Tab.2), 62% gegenüber 75% (bei 10 ml/kg/Std).

Wenn man alle Versuche zusammennimmt, erscheint in den ersten 225 min der Infusion ein steter treppenförmiger Anstieg des Harnzeitvolumens (Abb.5) .

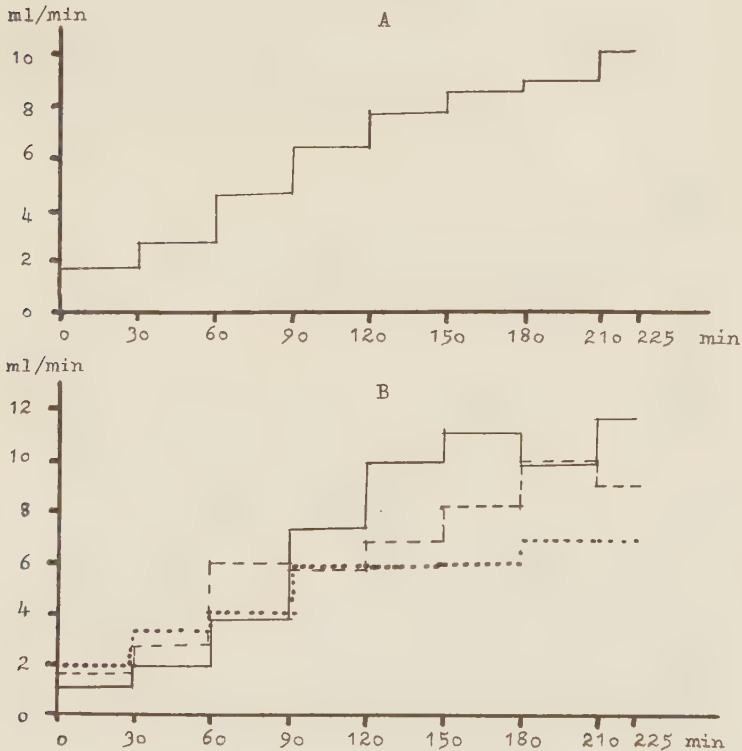


Abb.5;

Harnzeitvolumen ; Mittelwerte: A. Gesamt

B. unter Glucose -

Fructose -

NaCl -Inf.

—
- - -
.....

Kreatinin-Clearance und Konzentration im Plasma

Abb.6; Tab.8;9;10;

Höchst uneinheitliche Werte der Kreatinin-Clearance (GFR) treten in den Einzelversuchen auf. Im Mittel ergibt sich ein Anstieg der GFR unter Glucose-Infusion. Merkwürdigerweise zeigen hier die Versuche mit Fructose-Infusion: 1. die tiefsten Werte, 2. eine wellenförmige Bewegung, 3. scheint die Achse der Wellen in etwa durch den Ausgangswert (bei 30 min nach Infusionsbeginn) zu laufen. Die Werte unter NaCl-Infusion zeigen ungefähr denselben Verlauf wie unter Glucose-Infusion, einen Anstieg (Abb.6).

Beim Plasmakreatinin kommen Konzentrationen zwischen 0,45 und 2,6 mg/100 ml vor. Dabei fällt auf, daß für Schwein Nr.36 (Versuch 4-8) von Versuch zu Versuch und innerhalb der Versuche trotz verschiedener Infusionslösungen konstante

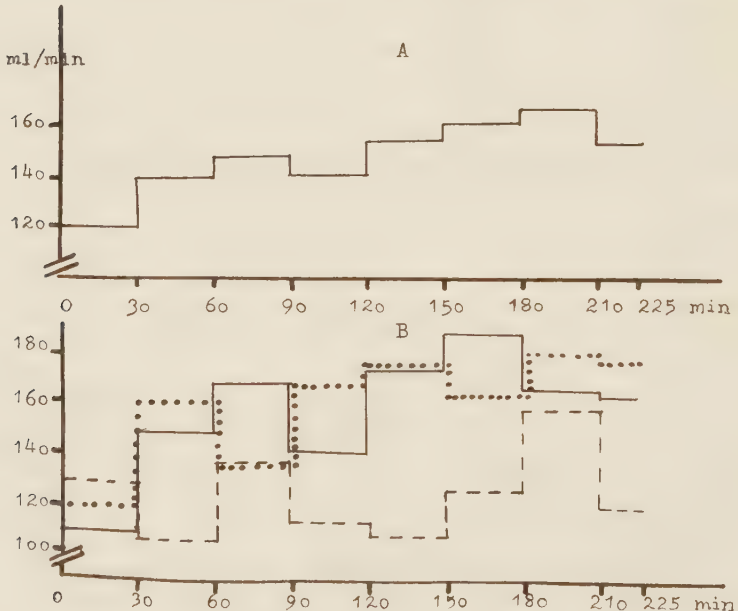


Abb.6; Kreatinin-Clearance; Mittelwerte;

A: Gesamt

B: unter Glucose-

Fructose-

NaCl -Infusion

—
- - -
.....

Werte auftreten: 0,95; 0,90; 0,95; 0,77; 0,95, sind die Durchschnittswerte (Tab.10). Schwein Nr.40 zeigt in zwei Versuchen (13 und 15) von dreien durchgehend die Konzentration 0,45 mg/100 ml. Bei Schwein Nr.41 tritt in zwei von fünf Versuchen (Vers. 10: Fructose-Infusion und Vers.12: Glucose-Infusion) bei 105 min nach Infusionsbeginn eine recht hohe Konzentration auf (2,15 und 2,6 mg/100 ml).

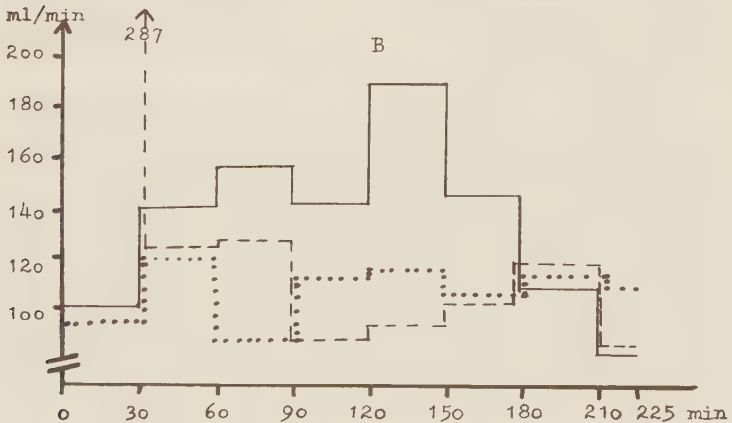
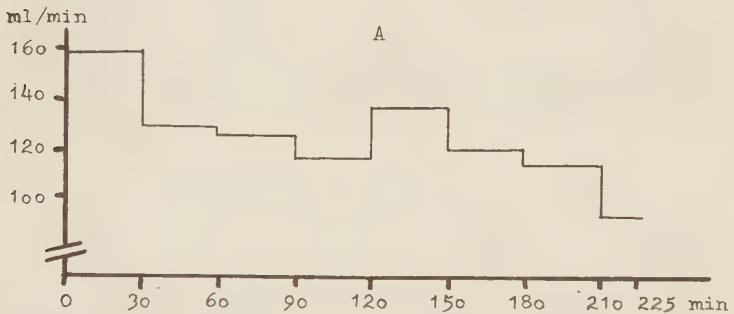


Abb.7: Harnstoff-Clearance; Mittelwerte;

A: Gesamt B: unter Glucose-
Fructose-
NaCl-Infusion

—
- - -
.....

Harnstoff-Clearance und Harnstoff-N-Konzentration im Plasma (Abb.7; Tab.11;12;13;)

Im Mittel zeigt die Harnstoff-Clearance in den ersten 225 min die höchsten Werte unter der Glucose-Infusion, abgesehen vom dem extrem hohen Wert unter Fructose-Infusion während der ersten 30 min (Abb.7; Tab.12). Im Gesamtdurchschnitt kann man einen Abfall der Harnstoff-Clearance von Anfang an erkennen (Abb.7A; Tab.12), obwohl GFR und Harnzeitvolumen zunehmen (Abb.6 und 5).

Beim Harnstoff-N im Plasma treten Konzentrationen zwischen 3,5 und 13,5 mg/100 ml auf. Deutliche Zusammenhänge für einzelne Schweine oder für eine Gruppe von Versuchen lassen sich nicht erkennen. Jedoch ist die erste gemessene Harnstoff-N-Konzentration meistens die höchste (Tab.13).

Glucose im Urin und Plasma

(Abb.8 und 9; Tab. 14;15;18;19;)

Der höchste halbstündlich gemessene Glucose-Ausscheidungswert liegt bei 43,3 mg/min (Versuch 5; Tab.14). Als niedrigste Werte kommen Nullwerte vor unter NaCl-Infusion (Tab.14: Vers.4 und 7) und auch zwei Nullwerte unter Glucose-Infusion (Vers.8).

Während sich im Mittel unter Glucose-Infusion schon nach 60 min ein "steady state" bei 4-6 mg/min¹ Glucoseauscheidung einstellt (Glucose-Zufuhr: 1 g/kg/Std), steigen die Werte unter Fructose-Infusion in 225 min stetig an; allerdings liegen sie in einem wesentlich kleineren Bereich, nämlich bei 216 ug/min nach 225 min (Tab.18; Abb.8). Unter NaCl-Infusion bleiben sie praktisch gleich. Sie bewegen sich dabei im Mittel zwischen 42 und 94 ug/min (Tab.18; Abb.8), obwohl Einzelwerte bis zu 192 ug/min auftreten können (Tab.14: Vers.18).

Die Glucose-Konzentrationen im Blutplasma steigen unter 5% Glucose-Infusion bis auf den Höchstwert von 308 mg/100 ml nach 165 min (Tab.15: Vers.16). Dieses Ergebnis korreliert mit dem Insulinspiegel im Plasma, der in den ersten 225 min gegenüber den 10% Glucose-Infusionen niedrigere Werte aufweist (Tab.16) trotz gleicher Mengenzufuhr an Glucose.

1 : entspricht 0,0044 - 0,0066 g/kg/Std

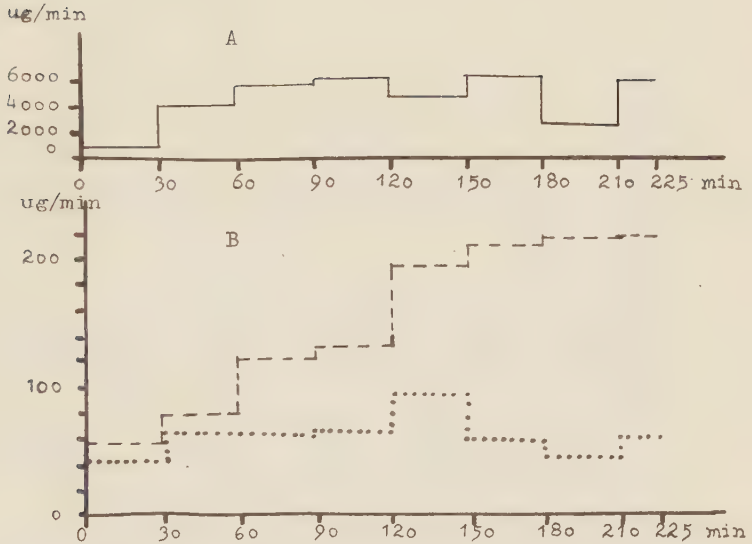


Abb.8; Glucoseausscheidung im Urin; Mittelwerte;

A: unter Glucose-Infusion B: unter Fructose- - - -
NaCl-Inf.

Der niedrigste Einzelwert, 61 mg/100 ml, erscheint unter Fructose-Infusion, und zwar bei Vers.14 (Tab.15).

Im Mittel zeigt sich in den 225 min ein steter Anstieg der Glucose-Konzentration im Plasma unter Glucose-Infusion. Dieser Anstieg ist am steilsten während der ersten 45 min, nämlich von 85 auf 159 mg/100 ml (Tab.19; Abb.9). Unter Fructose- und NaCl-Infusion bleiben die Durchschnittswerte im Bereich zwischen 78 und 95mg Glucose /100ml Plasma. Es stellt sich dabei ein konstanter Glucose-Spiegel (Tab.19 und Abb.9) ein.

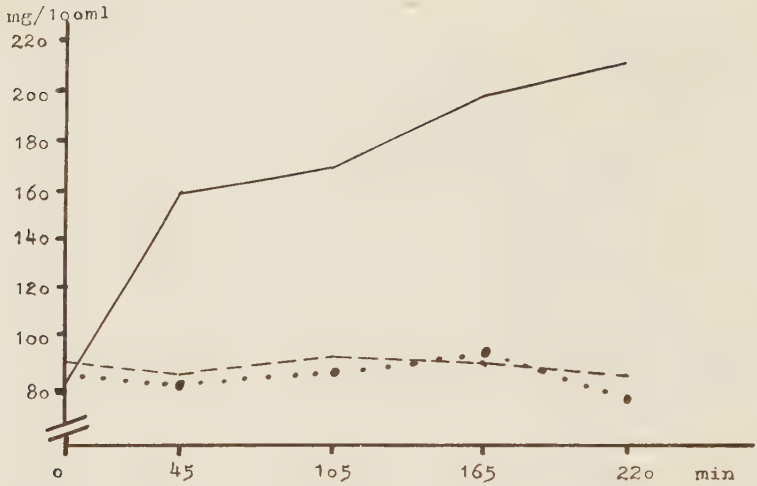


Abb.9; Glucose-Konzentration im Plasma ; Mittelwerte;
 Unter Glucose- ———
 Fructose- - - - -
 NaCl-Infusion

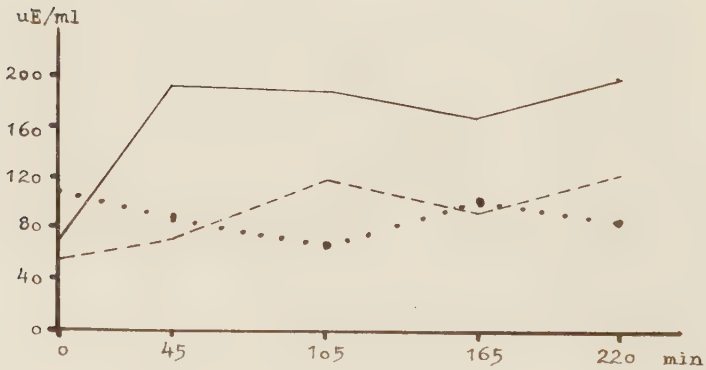


Abb.10; Insulinspiegel im Plasma; Mittelwerte
 unter Glucose-, Fructose-, NaCl-Infusion wie Abb.9

Insulin-Spiegel im Blutplasma
(Abb.10; Tab.16 und 20)

Die Insulin-Konzentration im Plasma beim jungen Miniaturschwein zeigt unter Infusion größere Schwankungen und ist auch unter NaCl-Infusion (Tab.16) hoch, verglichen mit dem Menschen (63; 128). Dagegen treten ohne Infusion niedrige und konstante Werte beim Schwein auf (s. Anhang, Abb.35), etwa vergleichbar mit denen beim Menschen. In den ersten 225 min liegt der höchste Wert bei 291 μ E/ml Plasma: Versuch 5; 10% Glucose-Infusion (Tab.16), der niedrigste bei 18 uE/ml : Versuch 18; 0,9% NaCl-Infusion (Tab.16). Auffallend ist der schon oben erwähnte Unterschied zwischen 10% und 5% Glucose-Infusion. Bei 5% Glucose-Infusion zeigen sich niedrigere Insulin-Konzentrationen als bei 10% Glucose-Infusion trotz gleicher Glucose-Zufuhr (1g/kg/Std).

Im Mittel steigt die Insulin-Konzentration unter Glucose-Infusion während der ersten 45 min von 69 μ E/ml auf 193, um dann im Bereich zwischen 171 und 200 μ E/ml zu bleiben (Tab.20; Abb.10). Unter Fructose-Infusion erscheint ein leichter Anstieg, unter NaCl-Infusion ein leichter Abfall.

Bei allen drei Infusionsarten treten schon am Anfang relativ hohe Insulinwerte auf. Dabei muß gesagt werden, daß 30 min vor Versuchsbeginn mit 0,9% NaCl-Lösung vorhydriert wurde, so daß man den Schluß ziehen kann, daß diese Versuchstiere unter Infusionsbedingungen einen deutlich erhöhten Insulinspiegel im Plasma aufweisen, verglichen mit Bedingungen ohne Infusion (s. Anhang, Abb. 35).

Kein eindeutiger Unterschied in den Insulinwerten ist zu erkennen zwischen Trockenheparin-(die ersten 10 Versuche) und Flüssigheparin-Gabe (Versuch 11-20).

Natrium im Urin und Blutplasma (Abb.11; 12; Tab.21; 22;25;27;)

Die Natrium-Ausscheidung im Urin ist in einigen Werten gleich Null unter Glucose- und Fructose-Infusion. Bei Versuch 2(Fructose-Infusion) wird über drei Stunden praktisch kein Natrium ausgeschieden. Die Ausscheidung ist am

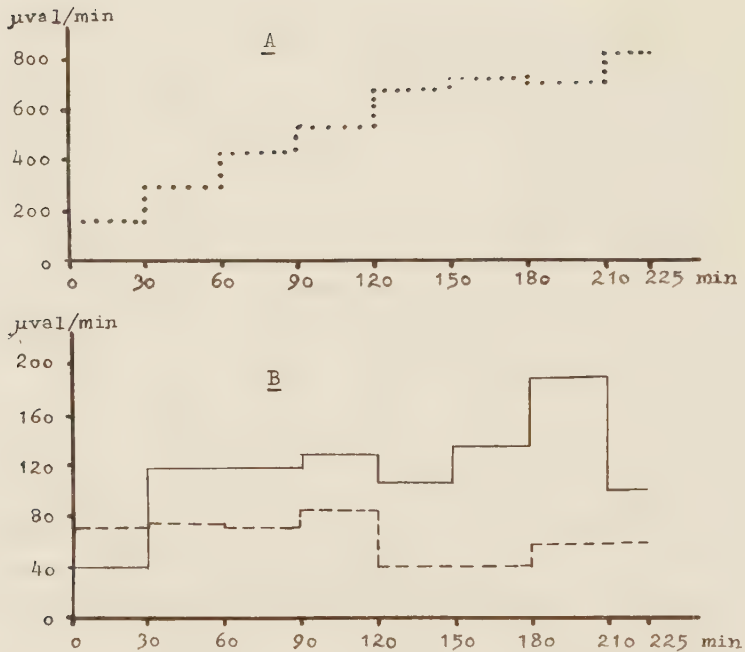


Abb.11: Natrium-Ausscheidung im Urin; Mittelwerte;

A: unter NaCl-Inf. B: unter Glucose-

.....

Fructose- Infusion - - -

höchsten unter NaCl-Infusion und erreicht bei Versuch 18 in den ersten 225 min einen Wert von 1300 µval/min (Tab.21).

Unter Glucose-Infusion stellt sich im Mittel bei einem initialen Anstieg nach 30 min ein "steady state" um 120 µval/min ein. Unter Fructose-Infusion tritt ein Niveau um 70 µval/min von Anfang an auf. Unter NaCl-Infusion zeigt die Natrium-Ausscheidung einen steten Anstieg und zwar von 158 am Anfang auf 814 uval/min bei 225 min (Tab.25; Abb.11;).

Die Natrium-Konzentration im Plasma zeigt in den 225 min ihre Höchstwerte unter Glucose- und Fructose-Infusion, bei Versuch 2 195 mval/l nach 220 min, bei Versuch 5 204 mval/l nach 105 min (Tab. 22). Der niedrigste Wert, 143 mval/l, tritt unter NaCl-Infusion bei Versuch 15 auf.

Die Mittelwerte der Natrium-Konzentrationen liegen zwischen 152 und 164 mval/l für alle drei Infusionslösungen (Tab. 27 u. Abb. 12). Aus Abb. 12 ist ersichtlich, daß die Summe der gemessenen Natrium-Werte im Plasma unter NaCl-Infusion etwas geringer ist als unter den anderen Infusionsarten (Glucose und Fructose), allerdings ist es statistisch nicht auffällig.

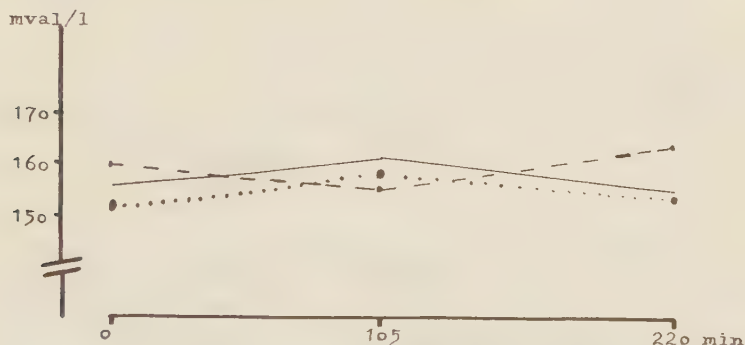


Abb. 12: Natrium-Konzentration im Plasma; Mittelwerte;

unter Glucose —————
 Fructose - - - - -
 NaCl -Infusion

Kalium im Urin und Blutplasma (Abb. 13; 14; Tab. 23; 24; 26; 28;)

Bei der Kaliumausscheidung im Urin erscheint ein Nullwert unter Glucose-Infusion bei Versuch 12. Die höchste Kalium-Ausscheidung, 273 uval/min in den 225 min nach Versuchsbeginn kommt unter NaCl-Infusion vor (Tab. 23: Vers. 18). Die höchsten Gesamtausscheidungsmengen treten unter NaCl-Infusion auf. Dabei zeigt sich, daß bei doppelter infundierter Flüssigkeitsmenge auch die Kalium-Ausscheidung beträcht-



Abb. 14: Kalium-Konzentration im Blutplasma; Mittelwerte;
 unter Glucose- ———
 Fructose- - - -
 NaCl-Inf.
 Gesamt ———

Im Mittel zeigen die Kalium-Werte im Plasma unter Glucose-Infusion einen Abfall von 4,0 auf 3,3 mval/l und unter NaCl-Infusion einen fast linearen Abfall von 3,7 auf 3,4 mval/l in 220 min (Tab. 28; Abb. 14). Unter Fructose-Infusion fallen die Werte initial von 3,9 auf 3,3 mval/l nach 105 min ab, um dann nach 220 min auf 3,4 mval/l anzusteigen.

Wenn man alle 18 Versuche, bei denen die Kalium-Konzentration bestimmt wurde, zusammennimmt, ergibt sich im Durchschnitt ein Abfall¹⁾ von 3,8 auf 3,4 mval/l bei 105 min und ein gleichbleibender Wert von 3,4 mval/l bei 220 min (Tab. 28; Abb. 14).

Freie Fettsäuren im Blutplasma (Abb. 15; Tab. 29; 30;)

Im Mittel fällt der Fettsäure-Spiegel unter Glucose-Infusion am Anfang ab und bleibt dann auf einem Niveau um 40 μ val/l. Unter Fructose-Infusion steigt die FFS-Konzentration im Plasma von 173 auf 253 μ val/l und bleibt auf dieser

¹⁾: Signifikanzberechnung : hochsignifikant (s.S. 93)

Höhe. Die höchsten FFS-Konzentrationen erscheinen unter NaCl-Infusion und steigern sich noch in der Mitte des Versuches bis auf 375 $\mu\text{val/l}$ (im Durchschnitt, Tab.30 und Abb.15).

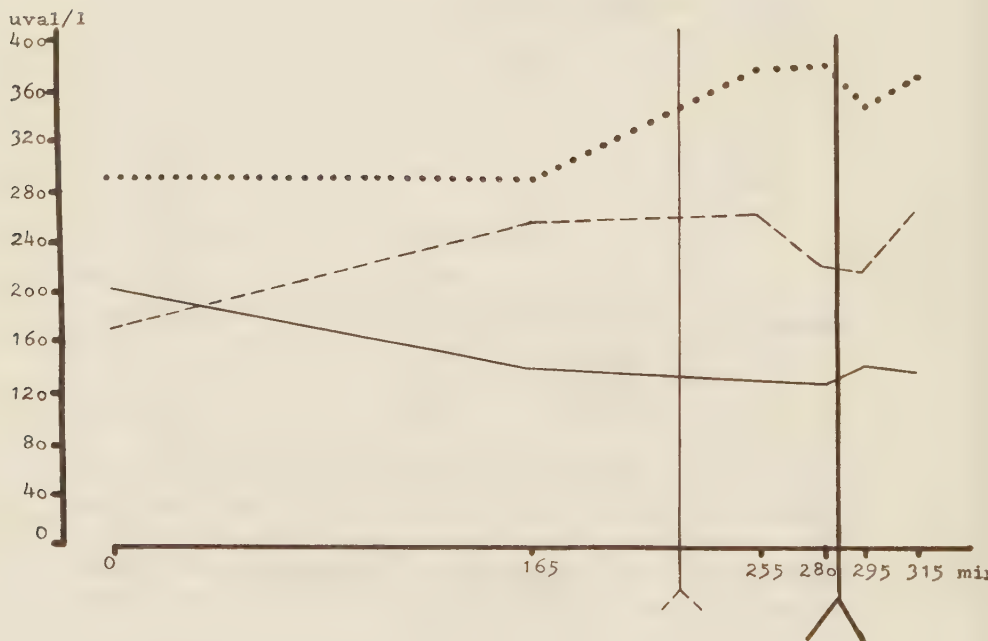


Abb.15; Freie Fettsäuren im Plasma; Mittelwerte;
 unter Glucose- —
 Fructose- ---
 NaCl-Infusion
 Injektion von Ronicol^R 
 von Placebo 

Hämatokrit (Tab.32;)

Der Hämatokrit ändert sich am Anfang der Infusion kaum. Nur bei einem Versuch findet ein größerer Abfall von 28% auf 23% statt (Vers.15). Allerdings wurde der Hämatokrit nicht

vor der Vorhydrierung mit NaCl-Lösung gemessen. Die Tiere zeigen selbst bei niedrigstem Hämatokrit von 14% unter Infusion (Versuch 9) keine deutliche Herabsetzung ihrer Aktivität und keine auffallenden Symptome von Schwäche oder Müdigkeit. Werte über 40% werden nur nach Injektion von β -Pyridylcarbinol gefunden. Die meisten Werte liegen zwischen 20% und 30%. Öfters mußte in Kauf genommen werden, daß beide Hämatokritröhrchen in der Zentrifuge zerbrachen, so daß einige Werte fehlen. Die niedrigen Hämatokrit-Werte weisen sicherlich auf eine operations- und versuchsbedingte Anämie hin.

pH-Werte des Urins (Abb. 16; Tab. 17 und 33)

Der höchste pH-Wert liegt bei 7,6 und der tiefste (während der ersten 225 min) bei 5,0. Meistens fällt der pH-Wert am Anfang etwas ab (Tab.33).

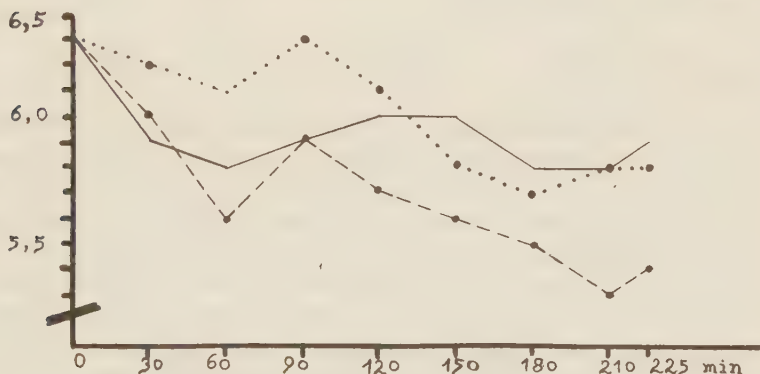


Abb.16; pH-Werte des Urins; Mittelwerte ;

unter Glucose- ———
 Fructose- - - -
 NaCl-Infusion

Im Mittel zeigen die Werte unter Glucose-, Fructose- und NaCl-Infusion einen initialen Abfall mit Tiefpunkt bei 60 min, eine folgende Aufwärtsbewegung und wieder einen Ab-

fall (Tab.17; Abb.16). Deutlich unterscheidet sich die Fructose-Infusion von den anderen zwei Infusionen durch eine niedrig verlaufende und stark ins Saure abfallende Kurve (Abb.16).

Pharmakologischer Teil

Zu verschiedenen Zeiten innerhalb des Versuches wurde 4mg B-Pyridylcarbinol¹⁾/kg Körpergewicht in den Vorhofkatheter injiziert. Ebenfalls zu verschiedenen Zeiten wurde das Lösungsvon B-Pyridylcarbinol als Placebo (Versuch 1-3:10 ml; bei den anderen Versuchen: 2ml) gegeben. Bei Versuch 17 wurde Ronicol compositum^{R 2)}, bei Versuch 12 1 mg Adrenalin³⁾ an Stelle von B-PC injiziert. Adrenalin sollte zum Vergleich 1. mit B-PC 2. mit einer endogenen Adrenalinausschüttung dienen, die durch physische oder durch psychische Belastung ("Stress") hervorgerufen werden könnte (z.B. eine Injektion beim Menschen). Erwähnt werden soll noch, daß die folgenden Mittelwerte wegen Verschiebung der Injektionstermine zu einem geringen Teil durch Interpolation gewonnen wurden.

Harnzeitvolumen

(Abb.17; 18; 19; Tab.6; 34;)

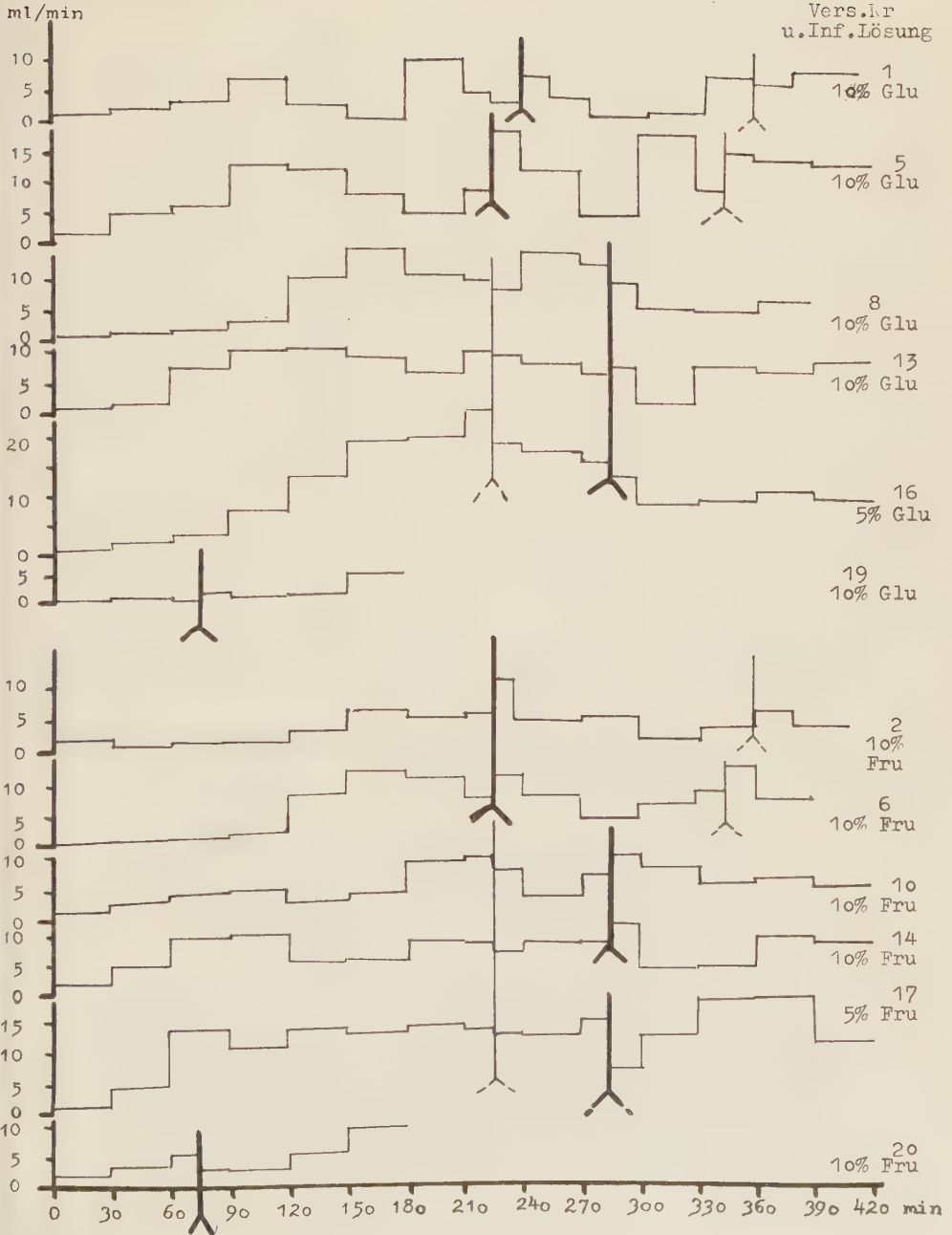
Das Harnzeitvolumen im Mittel zeigt in der ersten Viertelstunde nach Injektion von B-PC einen deutlichen Anstieg unter allen drei Infusionsarten (Abb.18; Tab. 6; 34;). Ein sichtlicher Abfall tritt **nach** Ronicol compositum^{R 2)} (Versuch 17) auf, wobei hinzugefügt werden muß, daß das Versuchstier dabei trotz sehr langsamer Injektion eine erhebliche Stressreaktion aufwies (Abb.17; Tab.6), was sich im Aufbäumen und in starken Lautäußerungen des Tieres über ungefähr drei Minuten zeigte. Nach diesen ersten 15 Minuten findet im Mittel ein deutlicher Abfall des Harnzeitvolumens unter Glucose-Infusion statt (von 11,17 ml/min auf 5,75 ml/min; Wert vor der Injektion 9,38) und unter Fructose-Infusion (von 10,48 auf 7,20; wert vor der Injektion 8,89). Unter NaCl-Infusion kehrt es zum Niveau vor der Injektion von B-PC zurück. Bei Versuch 19 und 20 (Abb.17; Tab.6) ist der Anstieg des Harnzeitvolumens, der gewöhnlich am Anfang der Glucose- oder Fructose-Infusion auftritt, deutlich gehemmt.

1) Abkürzung: B-PC (Ronicol^R; Hoffmann La Roche)

2) Hoffmann La Roche

3) Suprarenin^R (Höchst)

Abb.17 A



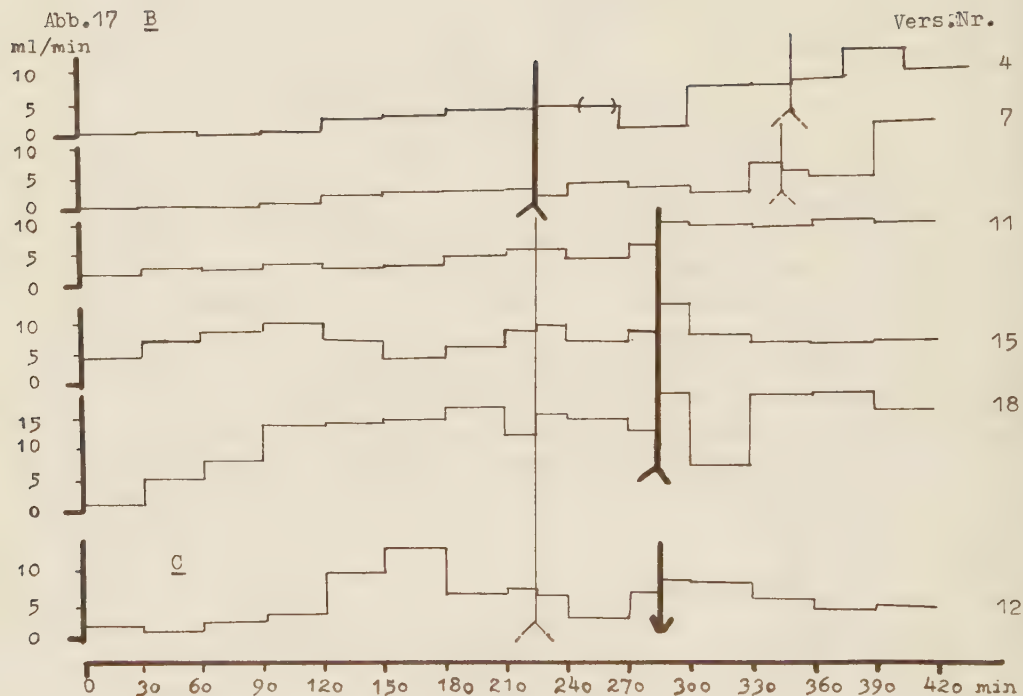


Abb.17; Harnzeitvolumen; Einzelversuche ;

injektion von
B-PC

Placebo

Adrenalin

B: Inf.-Lösung = 0,9% NaCl

C: Inf.-Lösung = 10% Glucose (Einzelvers. mit Adrenalin-
injektion)

In den ersten 15 min nach Placebo-Injektion zeigt sich unter allen drei Infusionsarten keine wesentliche Änderung, jedoch tritt ein leichter Abfall unter Glucose-Infusion (von 10,94 auf 9,29) und Fructose-Infusion (von 9,38 auf 7,08ml/min) auf. Unter NaCl-Infusion bleibt das Harnzeitvolumen im wesentlichen unverändert.

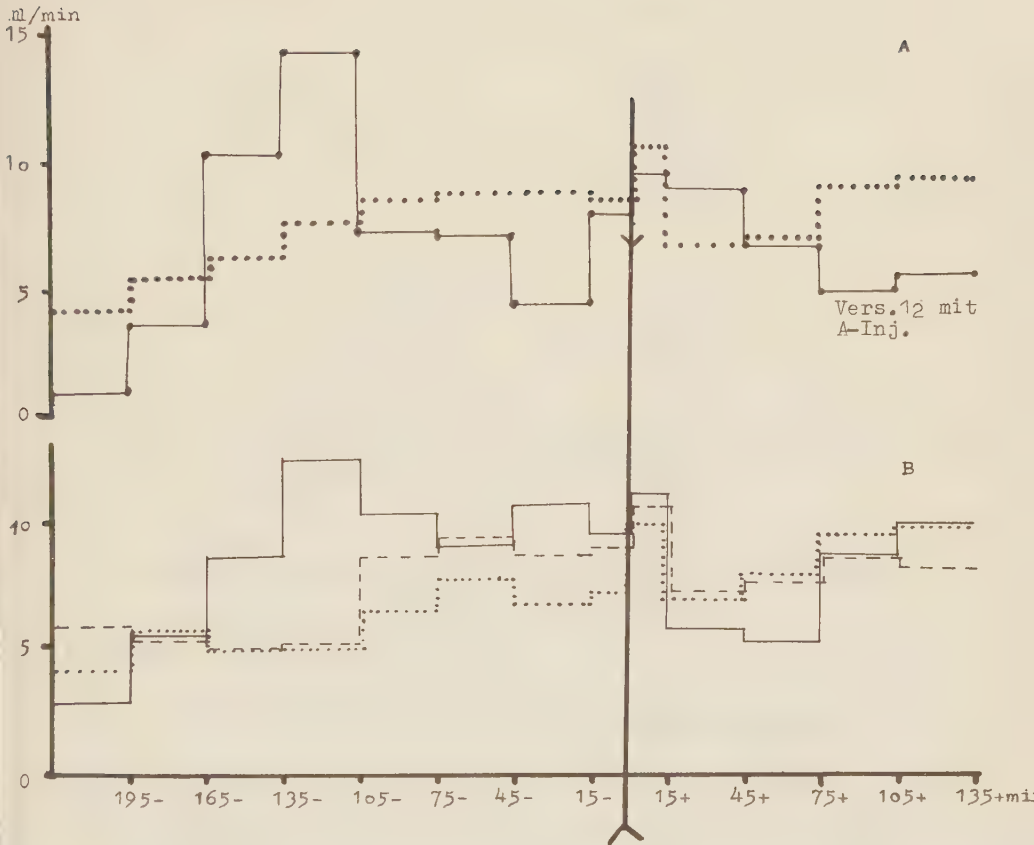


Abb.18; Harnzeitvolumen; Mittelwerte;
A: Gesamt mit B-FC-Injektion
unter Glucose-Inf. mit Adrenalin-Inj.
(Einzelversuch)
B: mit B-FC-Inj. unter Glucose-
Fructose-
NaCl-Infusion
.....

Bei dem Einzelversuch mit Adrenalin-Injektion (Supra-
renin^R) kommt es zunächst zu einer vermehrten Urin-Aus-
scheidung (Anstieg von 7,87 auf 9,47 ml/min), die dann
einen treppenförmigen Abfall in den nächsten 2 Stunden

zeigt (Abb. 18; Tab. 6; 34;).

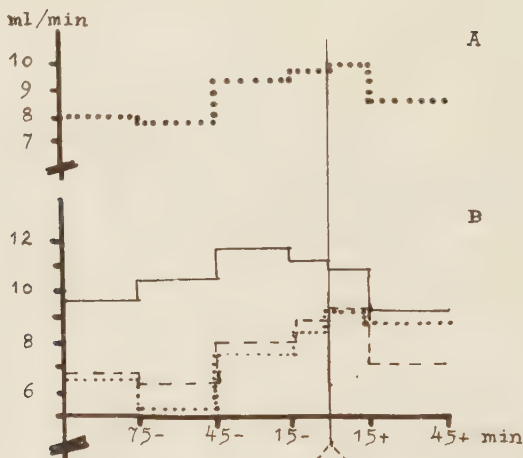


Abb. 19; Harnzeitvolumen; Mittelwerte; Placebo-Injektion

A: Gesamt B: unter Glucose-
Fructose-
NaCl-Inf. -----
.....

Kreatinin-Clearance (Abb. 20; 21; Tab. 9; 35;)

Die Kreatinin-Clearance zeigt nach B-PC-Injektion unter Glucose-Infusion einen leichten Anstieg und bleibt dann auf diesem Niveau. Unter Fructose- und NaCl-Infusion steigt sie in den ersten 15 min an und fällt daraufhin stark ab (von 168 auf 102 ml/min bzw. von 179 auf 112 ml/min).

Nach Placebo-Injektion treten in den ersten 15 min keine deutlichen Veränderungen auf. In der nächsten Periode (von 15 bis 45 min nach Injektion) fällt die Kreatinin-Clearance unter allen drei Infusionsarten ab.

Da bei Versuch 12 (Adrenalin-Inj.) die Kurve allgemein recht alternierend verläuft, lassen sich hier keine schlüssigen Aussagen über den Effekt der Injektion auf die Kreatinin-Clearance machen.

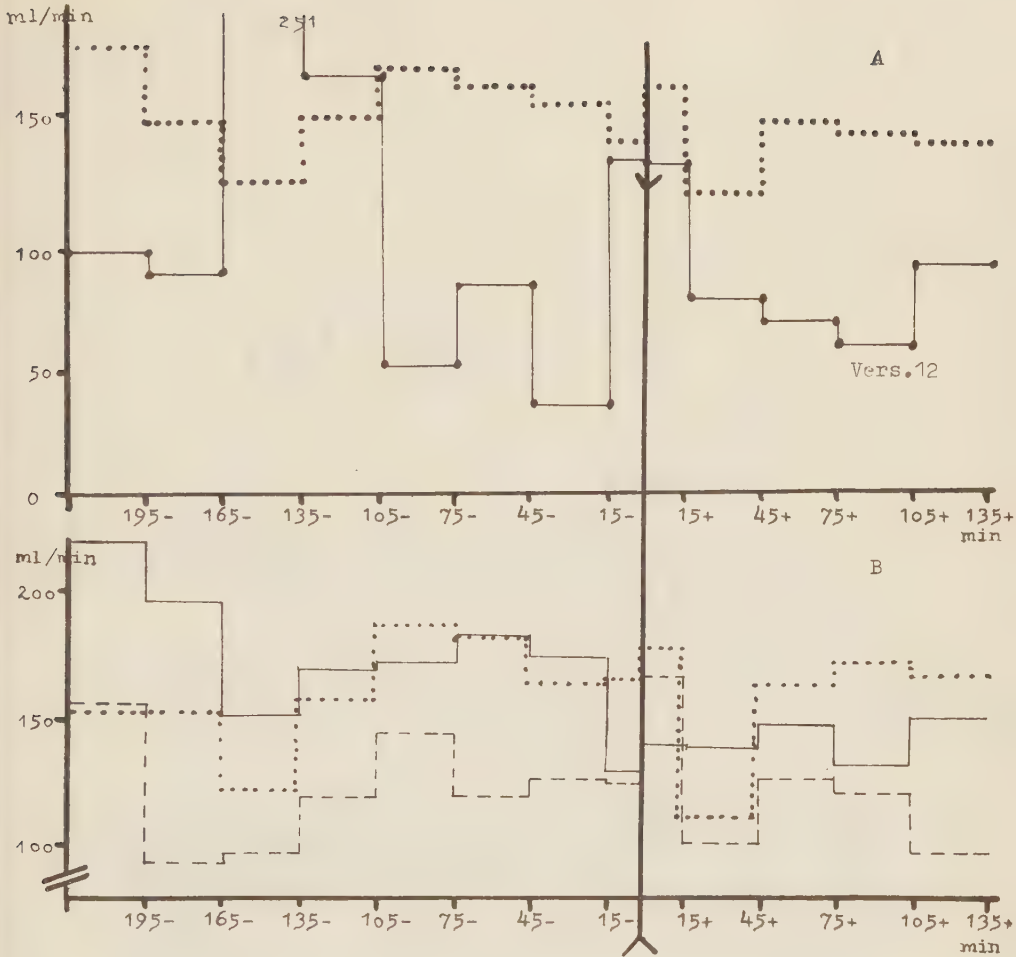


Abb.20; Kreatinin-Clearance; Mittelwerte (außer Vers.12);

A: Vers.12 mit Adrenalin-Inj. .—.

Gesamt mit B-PC -Inj.

B: B-PC-Inj. : unter Glucose-Inf. ———
 Fructose- " - - - -
 NaCl- "

Harnstoff-Clearance (Abb.22; 23; Tab.11; 36)

Die Harnstoff-Clearance, die von Anfang an eine abfallende Tendenz aufweist, zeigt nach B-PC-Injektion

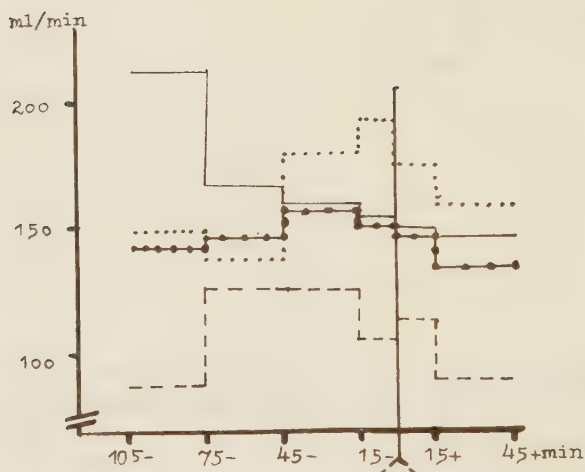


Abb. 21; Kreatinin-Clearance; Mittelwerte: Placebo-Inj.
 unter Glucose- ———
 Fructose- - - - -
 NaCl-Infusion
 Gesamt —●—

unter Glucose-Infusion keine verwertbare Veränderung.
 Unter Fructose-Infusion steigt sie in den ersten 15 min nach Injektion an (von 81 auf 97 ml/min) und fällt in der nächsten 30 min-Periode (auf 59 ml/min) ab. Unter NaCl-Infusion ergibt sich in den ersten 15 min n. Inj. keine Veränderung. In der nächsten 30 min-Periode fällt die Harnstoff-Clearance ab (von 95 auf 60 ml/min), um danach wieder (auf 89 ml/min) anzusteigen.

Die Placebo-Injektion verursacht unter allen drei Infusionsarten bei Berücksichtigung des treppenförmigen Verlaufs der Harnstoff-Clearance keine deutlichen Effekte (Abb. 23).

Bei dem Einzelversuch (Nr. 12) mit Adrenalin-Injektion ist der Verlauf der Werte sehr unregelmäßig, so daß sich auch hier keine gültige Aussage machen läßt.

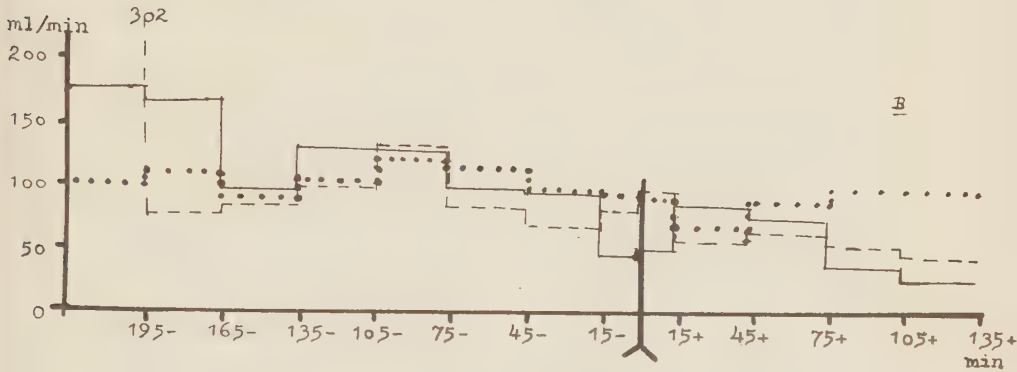
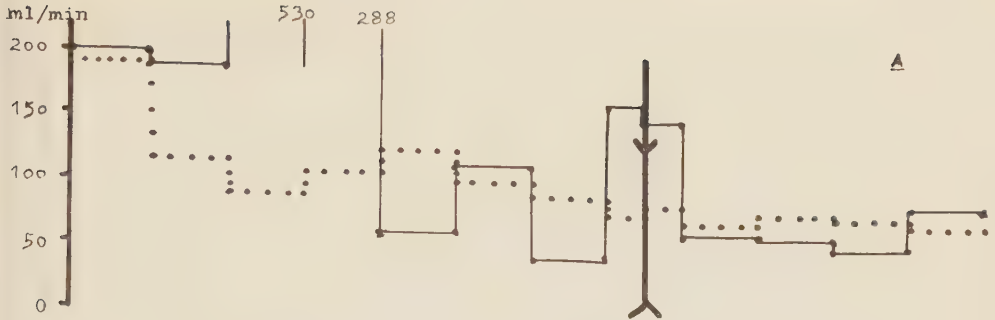


Abb.22; Harnstoff-Clearance;
Mittelwerte;

A: Vers.12; Glucose-Inf
mit Adrenalin-Inj.
Gesamt mit B-FC-Inj.

B: B-FC-Inj. unter
Glucose -
Fructose-
NaCl-Infusion

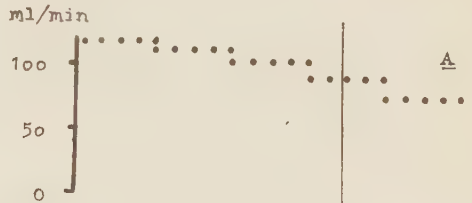
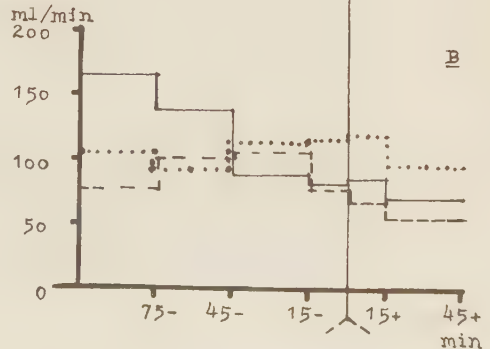


Abb.23; Harnstoff-Cl.
Mittelwerte
Placebo-Inj.

A: Gesamt
B: Infusionen wie Abb.22 B:



Renale Glucose-Ausscheidung (Abb. 24; 25; Tab. 14; 37;)

In den ersten 15 min nach B-PC-Injektion steigt die renale Glucose-Ausscheidung unter Glucose-Infusion an (von 2,7 mg/min auf 19,8 mg/min) und fällt in den nächsten 30 min (auf 2,1 mg/min) ab. Danach zeigt sie nur noch einen leichten Anstieg. Unter Fructose-Infusion tritt ebenfalls in den ersten 15 min ein Anstieg (von 234 auf 281 µg/min) und in den nächsten 30 min ein Abfall auf (auf 178 µg/min). Danach steigt sie abrupt wieder an. Unter NaCl-Infusion bleibt die Glucose-Ausscheidung nach B-PC-Injektion praktisch unverändert.

In den ersten 15 min nach Placebo-Injektion steigt die Glucose-Ausscheidung unter Glucose-Infusion (von 3,6 auf 6,0 mg/min) an und noch beträchtlich höher in den nächsten 30 min (auf 13,3 mg/min). Unter Fructose-Infusion tritt ein Anstieg in den ersten 15 min auf (von 232 auf 252 µg/min) und danach ein Abfall (auf 171 µg/min). Unter NaCl-Infusion steigt die Glucose-Ausscheidung leicht an (von 67 auf 88 µg/min) in den ersten 15 min nach Placebo-Injektion.

Nach Adrenalin-Injektion (Versuch 12) zeigt sich unter Glucose-Infusion ein deutlicher Anstieg der Glucose-Ausscheidung in den ersten 15 min (von 0,1 auf 5,6 mg/min) und in den nächsten Abnahmeperioden ein treppenförmiger Abfall auf das Niveau vor der Injektion.

Glucose im Plasma (Abb. 26; 27; Tab. 15; 38;)

In den ersten 10 min nach B-PC-Injektion steigt der Glucose-Spiegel im Plasma unter Glucose- und Fructose-Infusion an (von 190 auf 217 mg/100 ml; bzw. von 87 auf 117 mg/100 ml) und ist wieder abgefallen auf das Vor-Niveau 30 min nach der Injektion. Unter NaCl-Infusion tritt keine sichere Veränderung auf.

Da erst 30 min nach der Placebo-Injektion Proben abgenommen wurden, können keine Aussagen über die Zeit unmittelbar nach der Injektion gemacht werden. 30 min nach Placebo-Injektion zeigt der Glucose-Spiegel im Plasma keine deutliche Veränderung.

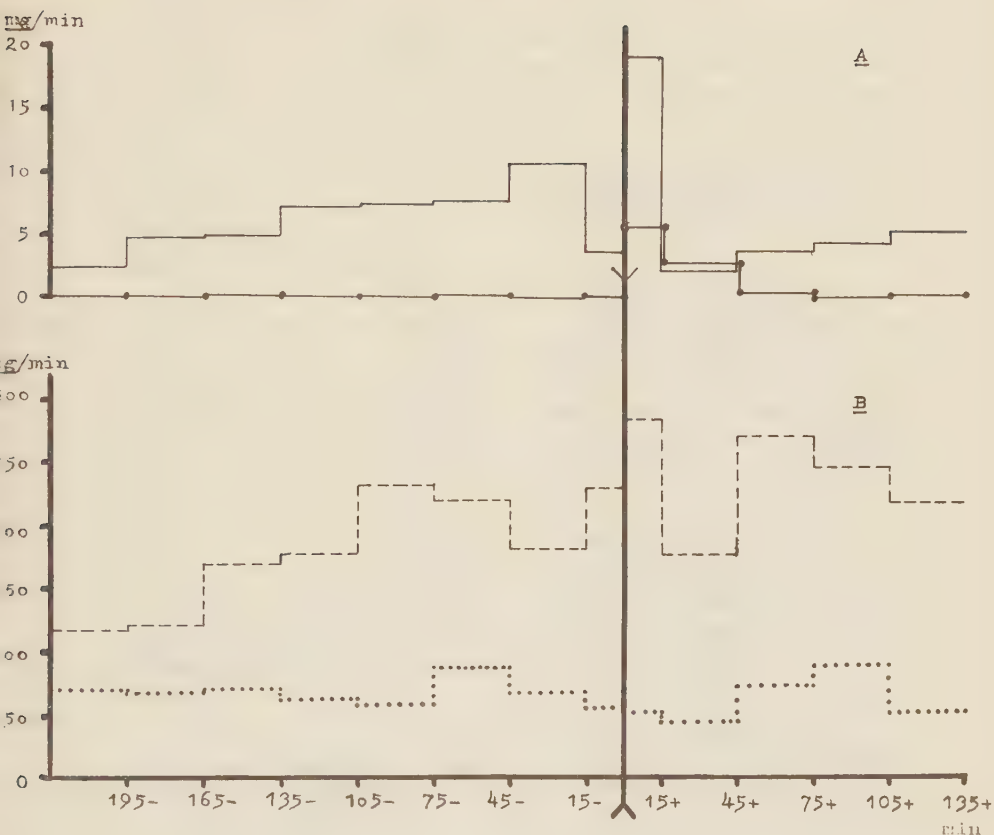


Abb.24; Glucose-Ausscheidung durch Urin; Mittelwerte (außer Versuch 12)
 A: unter Glucose-Inf mit B-PC-Inj. ———
 " " " Vers.12 mit Adrenalin-Inj. .——.
 B: B-PC-Inj.
 unter Fructose- - - -
 NaCl-Inf.

Die Adrenalin-Injektion hat einen erheblichen Effekt auf die Glucose-Konzentration im Plasma. Sie steigt in den ersten 10 min nach Injektion unter Glucose-Infusion (n=1:Vers.12) von 226 auf 370 mg/100 ml an und 30 min nach

Injektion auf 476 mg/100 ml, um 30 min später auf 408 mg/100 ml abzufallen.

Insulin-Spiegel im Plasma (Abb.28; 29; Tab.16; 39;)

In den ersten 10 min nach B-PC-Injektion tritt unter allen drei Infusionsarten ein Abfall des Insulin-Spiegels auf, der danach wieder auf das vorige Niveau zurückkehrt.

30 min nach Placebo-Injektion zeigt sich unter Glucose- und NaCl-Infusion keine Veränderung. Unter Fructose-Infusion tritt ein Abfall des Insulin-Spiegels auf.

Die Adrenalin-Injektion bewirkt in den ersten 10 min in Versuch 12 (Glucose-Infusion) einen beträchtlichen Anstieg des Insulin-Spiegels (von 94 uE/ml auf 400). Danach fällt der Insulin-Spiegel nur langsam ab (Abb.28).



Abb.25; Glucose-Ausscheidung
Mittelwerte; Placebo-Inj.;
A: unter Glucose- Inf ———
B: unter Fructose- " - - - -
NaCl- "
C: unter Adrenalin- "

Natrium-Ausscheidung durch Urin (Abb. 30; 31; Tab.21; 40;)

Nach B-PC-Injektion fällt die Natrium-Ausscheidung unter Glucose-Infusion treppenförmig ab, nach 15 min von 83 auf 68 μ val/min, in den nächsten 30 min auf 38 μ val/min und steigt dann wieder an. Unter Fructose-Infusion zeigt sich keine deutliche Veränderung. Die Natrium-

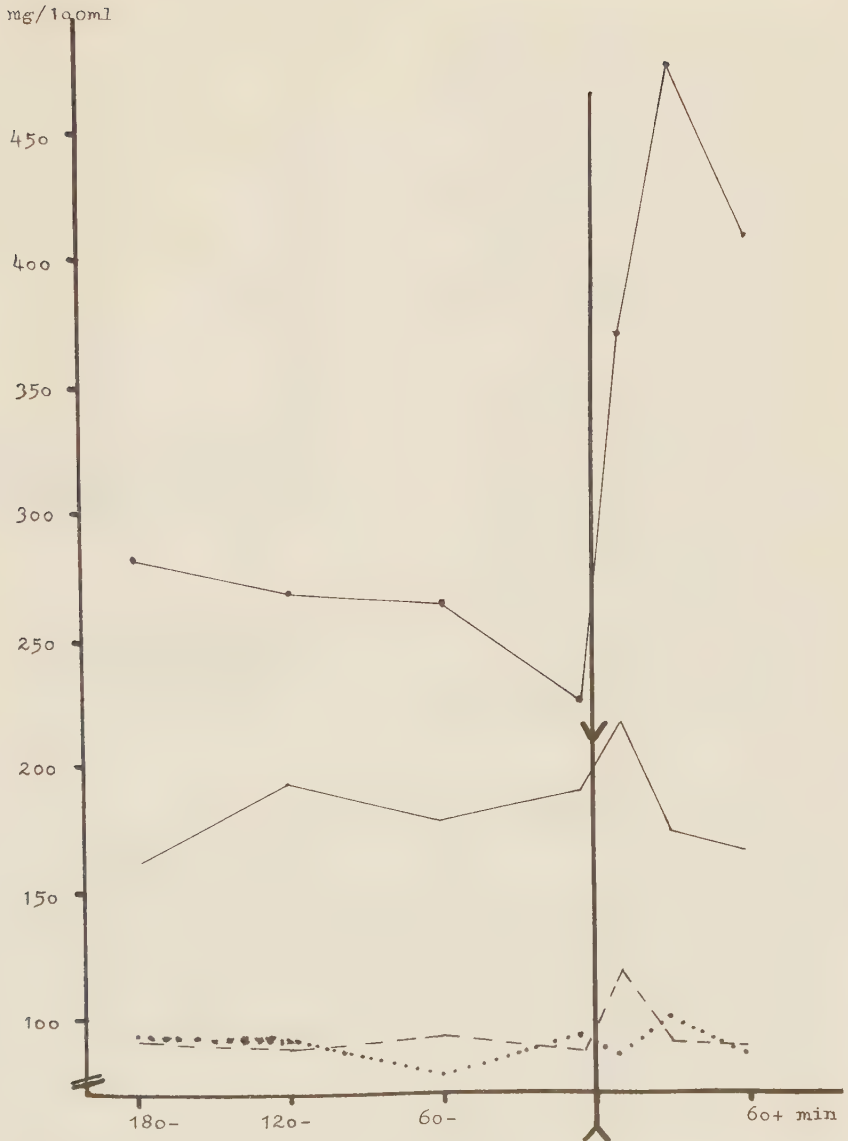


Abb. 26; Glucose-Konz. im Blutplasma; Mittelwerte (außer Versuch 12)
 Versuch 12 mit Adrenalin-Inj. (Glu.-Inf.)
 B-FC-Inj.: unter Glucose- ———
 Fructose- - - - -
 NaCl-Infusion
 Versuch 12)

Ausscheidung bleibt auf dem Niveau um 50 $\mu\text{val}/\text{min}$. Unter NaCl-Infusion zeigt sich ein ähnliches Bild wie unter Glucose-Infusion, ein treppenförmiger Abfall nach 15 min von 758 $\mu\text{val}/\text{min}$ auf 613, in der nächsten 30 min-Periode auf 541 $\mu\text{val}/\text{min}$. Danach erfolgt ein abrupter Anstieg.

Nach Placebo-Injektion erscheint unter allen drei Infusionsarten keine entscheidende Veränderung des Kurvenverlaufs.

Nach Adrenalin-Injektion steigt die Natrium-Ausscheidung unter Glucose-Infusion ($n=1$) deutlich an, von 39 auf 114 $\mu\text{val}/\text{min}$, und fällt dann langsam treppenförmig ab.

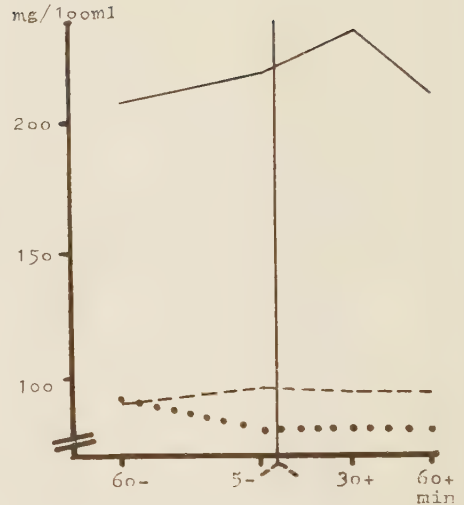


Abb.27: Glucose-Konz. im Blut-plasma; Mittelwerte; Placebo-Injektion Infusionen wie Abb.26

Natrium-Konzentration im Plasma (Tab.22; 41;)

Nach B-PC-Inj., Placebo- und Adrenalin-Inj. läßt sich keine signifikante Aussage über Veränderungen der Natrium-Konzentration im Plasma machen, in Anbetracht der Schwankungen der Konzentrationen während des Versuches. Jedoch scheint nach B-PC-Inj. auf jeden Fall kein deutlicher Abfall der Natrium-Konz. im Plasma aufzutreten, was im Zusammenhang wichtig erscheint.

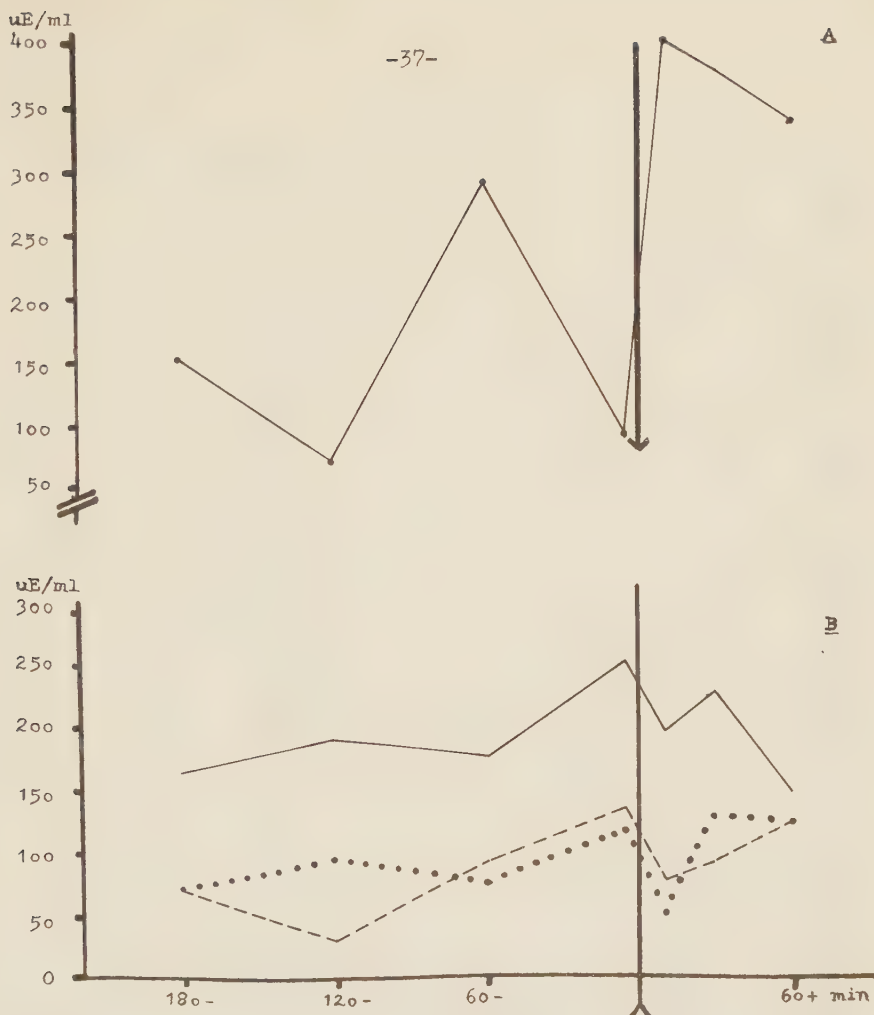
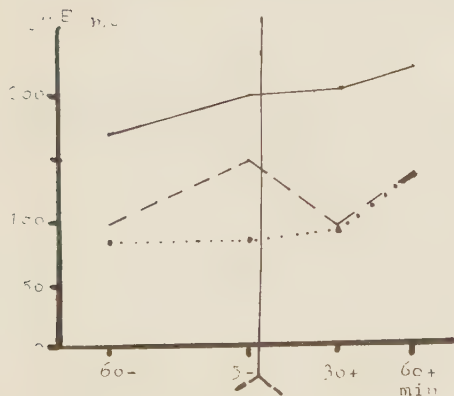


Abb. 28; Insulin-Konz. im Plasma

A: Vers. 12: Adrenalin-Inj.
unter Glucose-Inf.

B: Mittelwerte; B-PC-Inj.:
unter Glucose-

Fructose-
NaCl-Inf.



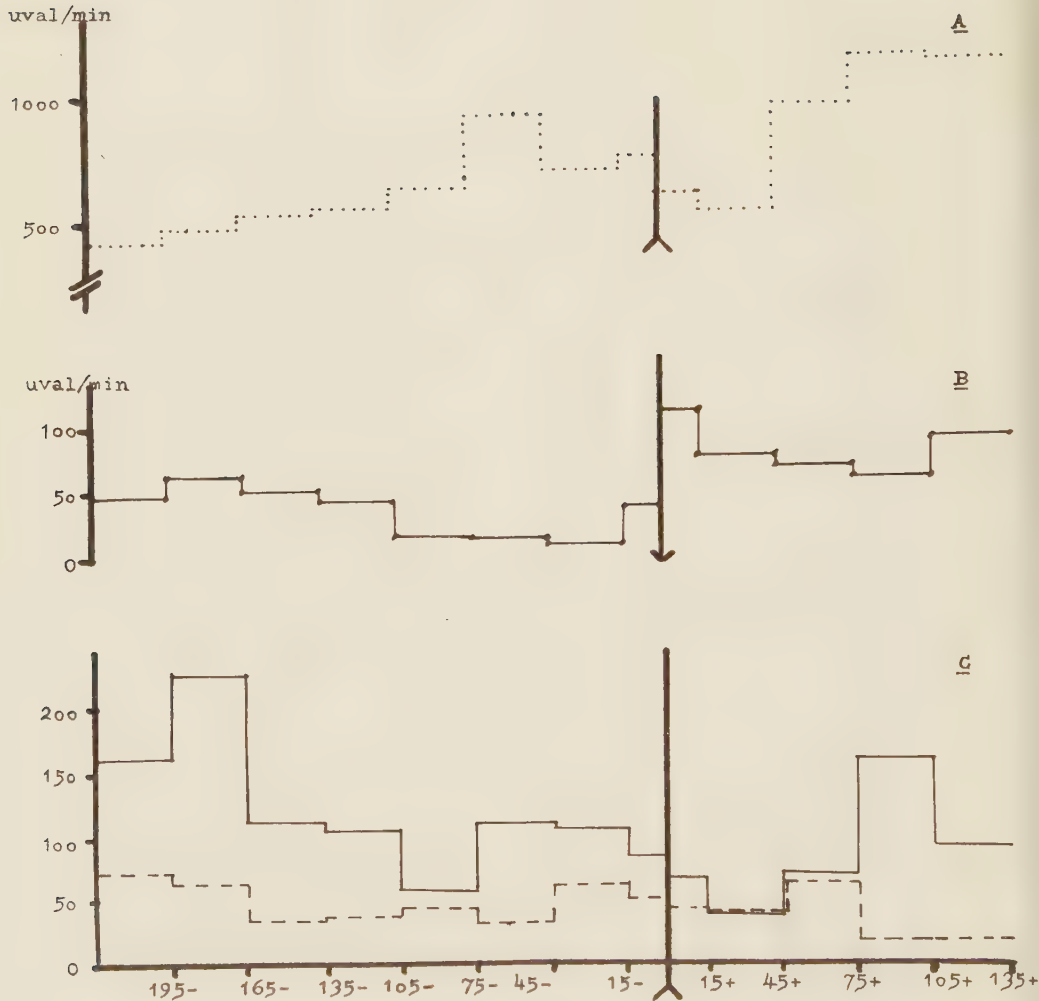
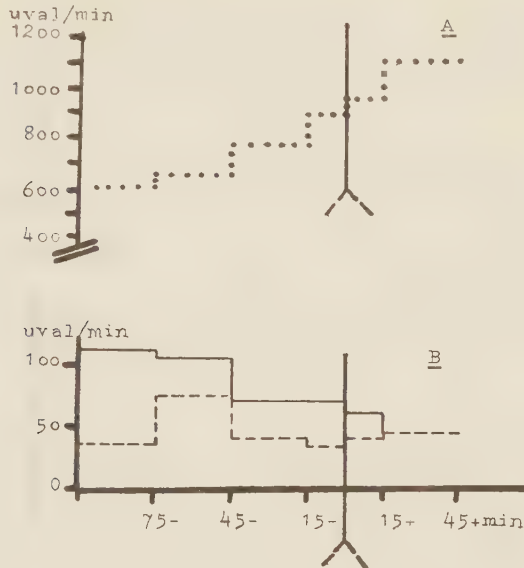


Abb. 30; Natrium-Ausscheidung durch Urin;
 A und C: Mittelwerte; B-PC-Injektion
 B: Vers. 12; Glucose-Inf.; Adrenalin-Injektion
 Vers. 12
 Glu-Inf. ———
 Fru-Inf. - - -
 NaCl-Inf.

Abb. 31; Renale Natrium-Ausscheidung; Mittelwerte;
Placebo-Injektion;
Infusionen wie Abb. 30



Renale Kalium-Ausscheidung (Abb. 32; 33; Tab. 23; 42;)

Nach B-FC-Injektion zeigt sich keine deutliche Veränderung der renalen Kalium-Ausscheidung unter Glucose- und Fructose-Infusion. Unter NaCl-Infusion findet ein Abfall zwischen 15 und 45 min nach Injektion statt (von 70 auf 42 μ val/min).

Nach Placebo-Injektion tritt keine deutliche Veränderung der renalen Kalium-Ausscheidung auf.

Nach Adrenalin-Injektion steigt die Kalium-Ausscheidung an und fällt dann treppenförmig ab.

uval/min
100



uval/min

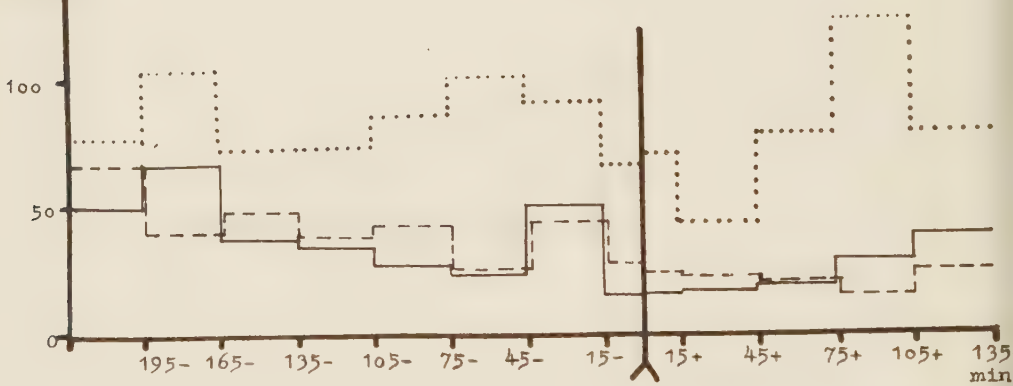


Abb.32; Kalium-Ausscheidung durch Urin

A: Vers.12:Glucose-Inf.
Adrenalin-Inj.

Gesamt
B-PC-Inj.; Mittelwerte

B: B-PC-Inj.; Mittelwerte
unter Glucose-
Fructose - - -
NaCl-Inf.

uval/min

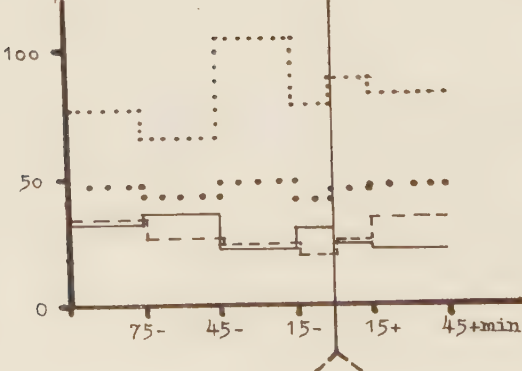


Abb.33; Placebo-Inj.;
Mittelwerte; sonst wie
Abb.32

Kalium-Konzentration im Blutplasma (Tab.24; 43;)

Über die Veränderung nach B-PC-Inj. und Placebo-Inj. läßt sich bei der Kalium-Konz. im Plasma keine sichere Aussage machen. Nach Adrenalin -Inj. (Vers.12: Glucose-Inf.) scheint die Kalium-Konz. deutlich abzufallen, von 3,6 auf 3,1 mval/l in den 10 min nach Injektion.

Freie Fettsäuren (FFS) im Plasma (Abb.15; Tab.29; 30;)

Wegen der unterschiedlichen Werte innerhalb der einzelnen Versuche und im Vergleich dieser miteinander bei B-PC-Inj. läßt sich bei der geringen Anzahl der Versuche keine sichere Aussage bei den FFS im Plasma machen.

Hämatokrit (Tab.31;32;)

Nach B-PC-Inj. tritt unter allen drei Infusionsarten ein Hämatokrit-Anstieg auf, im Mittel von 25% auf 35 %.

Placebo-Inj. zeigt keine Wirkung auf den Hämatokrit.

Nach Adrenalin-Inj. ergibt sich ebenfalls ein Anstieg von 30% auf 39% (n=1).

pH-Werte im Urin (Abb.34; Tab.33; 44;)

Nach B-PC- und nach Placebo-Injektion verändert sich der pH-Wert des Urins nicht deutlich.

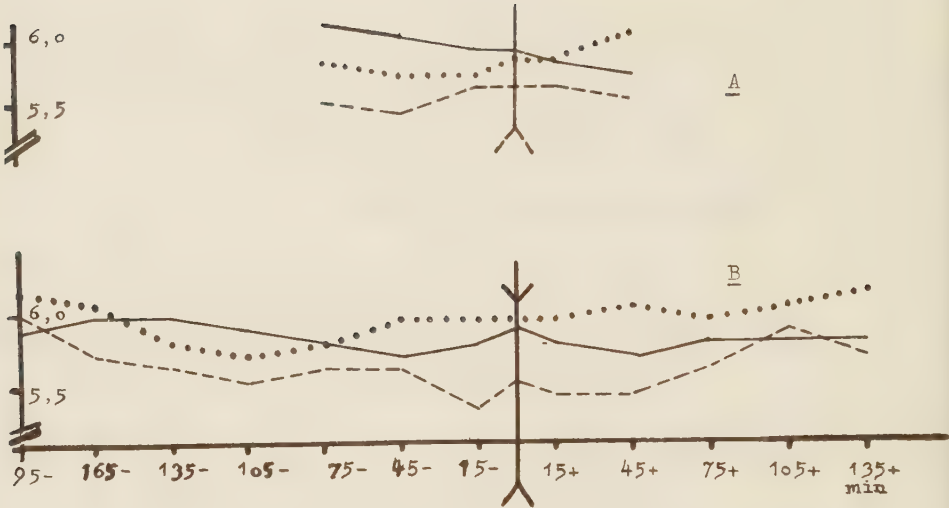


Abb. 34; pH-Werte des Urins; Mittelwerte;
 unter Glucose- ———
 Fructose- - - -
 NaCl-Inf.
 A: Placebo-Inj.
 B: -FC-Injektion

DISKUSSION

Physiologischer Teil

Die Gewichtszunahme am Anfang der Infusion stimmt mit dem Verlauf des Harnzeitvolumens überein. Der Körper scheidet am Anfang das angebotene Flüssigkeitsvolumen nicht ganz aus. Da jedoch das Gewicht bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/kg/Std am Ende auf das Anfangsgewicht zurückgegangen ist, ja sogar darunter liegt, zeigt die Wasserausscheidung eine eher etwas überschießende Reaktion in 420 min Infusionszeit. Diese Gewichtsregulation durch Ausscheidung scheint sich zu verzögern bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 20 ml/kg/Std. Hier erscheint auch das initiale Maximum des Gewichts etwas später.

Da das Harnzeitvolumen wenig mit dem Verlauf der Kreatinin-Clearance gemeinsam hat, scheint es so, daß der lineare Anstieg des Harnzeitvolumens über die Volumenrezeptoren und das ADH-System verursacht wird.

Da die Fructose-Infusion eine so niedrige Kreatinin-Clearance aufzeigt, erhebt sich die Frage, ob nicht der niedrige pH-Wert unter Fructose-Infusion (Abb.16; Tab.17) einen Einfluß auf die Kreatinin-Bestimmung hatte (11). Eine andere mögliche Erklärung ist, daß eine Interaktion zwischen Glucose und Natrium bei der Regelung der GFR besteht oder hämodynamische Faktoren eine Rolle spielen (15). Der fast lineare Anstieg des Harnzeitvolumens unter NaCl-Infusion (Abb.4) scheint auf eine Verminderung der Renin-Ausschüttung in den Macula-densa-Zellen bei Applikation von Natrium hinzuweisen (107). Über die Konstanz der Kreatinin-Clearance im Blutplasma sind sich die Autoren nicht einig (11). Unsere Werte scheinen eine gewisse individuelle Konstanz zu bestätigen (Tab.10).

Die Harnstoff-Clearance zeigt weder vom Harnzeitvolumen noch von der Kreatinin-Clearance eine deutliche Abhängigkeit, wie sie von einigen Autoren beim Menschen berichtet wird (32).

Die Glucose-Ausscheidung läßt sich mit Werten beim Menschen vergleichen. Wir fanden einen maximalen Einzelwert von 43 mg/min. Beim Menschen wird eine maximale Glucose-Exkretion von 10 -60 mg/min angegeben (15). Der stete Anstieg der Glucose-Ausscheidung unter Fructose-Infusion ist dadurch bedingt, daß ein geringer Teil der Fructose in Glucose umgewandelt und sogleich ausgeschieden wird.

Einige Autoren berichten von einem kleinen Anstieg des Glucose-Plasmaspiegels am Beginn der Fructose-Infusion beim Menschen und von einem darauffolgenden leichten Abfall (24; 123; 128;). Beim Schwein können wir diese Befunde nicht bestätigen. Andere finden ebenfalls keinen Anstieg der Glucose unter Fructose-Infusion bei Tierversuchen (61). Auch liegen Berichte vor (24), daß unter Fructose-Infusion eine verstärkte Glucose-Aufnahme im Gewebe erfolgt, so daß man annehmen muß, daß ein großer Teil der gebildeten Glucose schnell in das Gewebe abtransportiert wird.

Bei der Insulinantwort auf Glucose-Belastung zeigen einige Autoren eine Einteilung in "niedrig" und "hoch" beim Menschen (21; 22; 23;). Eine solche Gruppierung kann bei unseren vier Versuchstieren nicht nachgewiesen werden.

Daß die Insulin-Konzentration im Plasma nicht analog zur Glucose-Konzentration verläuft (44; 66; 84;), bestätigen auch unsere Versuche. Während die Glucose-Konzentration immer weiter ansteigt, tritt beim Insulin-Spiegel unter Glucose-Infusion im Mittel schon nach 45 min ein "steady state" ein. Heuckenkamp und Zöllner (1970) finden beim Menschen ein "steady state" des Insulins erst nach 3 Stunden (44).

Im Mittel steigt die Insulin-Konzentration im Plasma unter Fructose-Infusion nur leicht, wenn überhaupt, an. Die Angaben in der Literatur gehen hier auseinander. Während Modigliani (1970) berichtet, daß das Plasma-Insulin signifikant unter Fructose-Infusion ansteigt (73) und daß zwar **nicht Fructose selbst**, aber ein Metabolit von Fructose die Insulin-Sekretion stimuliert, findet Corvilain (1961) keinen Insulin-Anstieg unter Fructose-Infusion (24). Der nur leichte Anstieg des Insulins, wie ihn Zöllner und Marshall (1971) finden und der auch in der vorliegenden-

Arbeit auftritt, könnte für eine Stimulation durch einen Fructosemetaboliten sprechen.

Es bleibt noch zu diskutieren, warum die einzelnen Insulin-Werte beim Schwein so hoch und so schwankend sind unter Infusion (69). Eine mögliche Erklärung ist, daß unter Infusion irgendwelche Substanzen, die komplementartigen Charakter haben können, beim Schwein freigesetzt werden, und daß somit bei der radioimmunologischen Bestimmung des Insulins (nach Hales und Rendle) die Präzipitation des Antigen-Antikörper-Komplexes durch den zweiten Antikörper gehemmt wird, was höhere Werte zur Folge haben würde. Diese hemmende Wirkung wird vom Komplement berichtet (41). Genauere Befunde stehen noch aus. Auch könnte die Adipositas der Tiere, die oft mit erhöhten Insulinwerten einhergeht (49; 52; 70;), eine Rolle spielen. Merkwürdig bleibt jedoch , daß die Werte unter Ruhebedingungen im Normbereich (für den Menschen gesehen) liegen (s. Anhang: Abb.35).

Die höhere Natrium-Ausscheidung unter Glucose-Infusion gegenüber Fructose-Infusion hängt wahrscheinlich mit der höheren GFR zusammen (15;32). Das Profil der Kurven von GFR und Natrium-Ausscheidung zeigt gewisse Ähnlichkeiten.

Daß unter isotoner NaCl-Infusion die Konzentration des Plasma-Natriums ein wenig tiefere Werte aufweist, dürfte wohl an der verminderten Wasser-Ausscheidung gegenüber der Glucose- und Fructose-Infusion liegen.

Der Befund, daß Kalium im Urin in signifikant höheren Mengen unter NaCl-Infusion ausgeschieden wird als unter den anderen beiden Infusionen, spricht dafür, daß entweder in den Nieren-Tubuli ein Natrium-Kalium-Austausch stattfindet oder daß durch den erhöhten renal-tubulären Natriumfluß und durch eine erhöhte intrazelluläre Natrium-Konzentration in den Tubuli die ATP-ase aktiviert und damit Energie für eine aktive Kalium-Sekretion bereitgestellt wird, wie es Vogel und Kröger (1966) an der Froschniere finden (110 - 114). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu anderen Autoren (32), die die Kalium-Sekretion durch Natriumverarmung bei der Ratte steigern konnten. Auch wird von ihnen ein aktiver

Kalium-Transport nicht für erforderlich gehalten.

Die Abnahme der Kalium-Sekretion unter Fructose-Infusion steht wohl im Zusammenhang mit dem vermehrten Anfall von Wasserstoff-Ionen im Blut (12) (s.u.) die wahrscheinlich über denselben Mechanismus sezerniert werden wie Kalium, so daß hier eine kompetitive Hemmung vorliegt. Allerdings spricht dagegen, daß bei einer Azidose im Blut, wie sie unter Fructose-Infusion auftreten soll (12), praktisch immer die Kalium-Ausscheidung im Urin oder die Kalium-Konz. im Blutplasma erhöht ist, als Folge eines Austausches der intrazellulären Kalium-Ionen mit den extracellulären H-Ionen (105 : S.208). Wenn also die Kalium-Sekretion im Nierentubulus durch die H-Ionen gehemmt wird, so müßte bei unseren Versuchen unter Fructose-Infusion ein erhöhter Kalium-Gehalt im Plasma zu finden sein, was jedoch nicht der Fall ist.

Bei den freien Fettsäuren im Plasma lassen die einzelnen Infusionen deutliche Unterschiede erkennen. Im Laufe der Versuche mit NaCl- und Fructose-Infusionen ist ein Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma festzustellen. Anscheinend erfordert die Belastung unter Infusion eine vermehrte Energiebereitstellung. Als zusätzliche Faktoren könnte man die fehlende Insulin-Wirkung sowie einen Hungeranstieg unter NaCl-Infusion anführen. Auch durch Belastung freigesetzte Katecholamine spielen eventuell eine Rolle. Der FFS-Spiegel unter Fructose-Infusion liegt tiefer, da durch die Abbauprodukte der Fructose, Triosephosphat und Glycerol, die Veresterung der FFS gefördert und somit die Mobilisation der FFS herabgesetzt wird (42; 46;). Dazu dürfte auch noch der leichte Insulin-Anstieg im Plasma unter Fructose-Infusion eine Wirkung haben, wodurch bekanntlich ein hemmender Einfluß auf die Lipolyse ausgeübt wird. Auch aus Glucose entstehen Triosephosphate, was sicher ebenfalls die FFS-Konz. erniedrigt. Bei Glucose-Infusion ist noch der Anstieg der Insulin-Konz. im Plasma höher, und deshalb der Effekt auch stärker. Dadurch erklärt sich die deutlich niedrigere Konzentration und der Abfall der FFS unter Glucose-Infusion. Dieser Abfall der FFS unter

Glucose-Infusion findet innerhalb der ersten 165 min statt und geht in ein "steady state" über. Die Insulin-Konzentration zeigt nach 45 min ein "steady state". Da der zweite Meßpunkt bei der FFS-Konzentration erst bei 165 min nach Beginn liegt, fallen die freien Fettsäuren möglicherweise schon früher (d.h. nach 45 min) auf das "steady state" ab, so daß hier ein Zusammenhang bestehen könnte.

Die Urin-pH-Werte sind deutlich am niedrigsten unter Fructose-Infusion, d.h. also, daß Fructose eine Azidose verursacht sowohl im Urin als auch im Blut, wie von anderen Autoren bestätigt wird. Dafür sind mehrere Mechanismen verantwortlich:

1. Fructose wird teilweise zu Glycerinsäure abgebaut;
2. Fructose-Applikation bewirkt Abnahme von energiereichen Phosphaten in der Leber; dadurch wird der anaerobe Stoffwechsel gefördert, was eine vermehrte Milchsäurebildung zur Folge hat; das führt zu
3. einer intrazellulären Azidose in der Leber, wodurch aus freigesetzter DNS und RNS Harnsäure gebildet wird; die Harnsäure-Konzentration im Blut steigt also an.
4. Aus Fructose wird über den Embden-Meyerhoff-Abbau Brenztraubensäure und Milchsäure gebildet; diese Produkte häufen sich an, da anscheinend das ebenfalls entstandene Fructose-1-Phosphat den Eintritt von Brenztraubensäure in den Zitronensäurezyklus blockiert; dadurch wird die Resynthese von energiereichen Phosphaten gehemmt, was den unter 2. genannten Effekt verstärkt (12; 42; 46; 61; 83; 91; 121;).

Pharmakologischer Teil

Vorausgesetzt wird, daß β -Pyridylcarbinol (β -PC) denselben Effekt hat wie Nikotinsäure, da es sehr schnell zu dieser Substanz oxydiert wird (Raaflaub 1967), und zwar in der Leber durch die Alkohol-Dehydrogenase (115').

Im Gegensatz zu den vorliegenden Versuchen beobachten Marshall und Zöllner (68) beim Menschen einen Abfall von Harnzeitvolumen und Kreatinin-Clearance unmittelbar nach β -PC-Injektion. Es scheint jedoch, daß dieser Abfall auf den emotionellen Stress, der dort nach β -PC-Injektion auftrat und manchmal schockartige Symptome hervorrief, zurückzuführen ist (vergleiche Adrenalin-Vers. und Vers.17 mit Ronicol compositum^R-Injektion). Beim Schwein stellten wir keine Symptome von Schock oder sonstige Zeichen von Beunruhigung fest. Eine Ausnahme macht Versuch 17 (Tab.6; 9;). Hier wurde Ronicol compositum^R injiziert (unter 5%Fructose-Infusion), und das Versuchstier geriet trotz sehr langsamer Injektion in den Vorhofkatheter in eine Stress-Reaktion. Es zeigte starke Erregung, so daß angenommen werden muß, daß der nachfolgende Abfall von Harnzeitvolumen und Kreatinin-Clearance, der mit den Versuchen beim Menschen verglichen werden kann, auf einer beträchtlichen Adrenalin-Ausschüttung beruht. Eine hohe Dosis von Adrenalin bewirkt anscheinend einen Anstieg des vaskulären Widerstandes der efferenten und afferenten Arteriolen in der Niere (56). Außerdem scheint Adrenalin durch β -adrenerge Stimulation direkt auf das ADH-System zu wirken (100), wofür das größere spezifische Gewicht spricht, das Marshall und Zöllner bei den Versuchen am Menschen fanden (68). Die Dosis Adrenalin (1ml Suprarenin^R; Adrenalin 1:1000), die wir gebrauchten (Vers.12), war verhältnismäßig gering, so daß danach ein größeres Glomerulumfiltrat (Kreatinin-Clearance) auftrat, wahrscheinlich, weil niedrige Dosen von Adrenalin selektiv den Widerstand der efferenten Arteriolen in der Niere steigern (62).

Der Anstieg von Harnzeitvolumen und Kreatinin-Clearance in den ersten 15 min nach B-PC-Injektion stimmt mit anderen Autoren überein (54; 77). Die Hyperämie nach B-PC dauert 10 bis 20 min. Kuck (54) und Neikes (77) finden einen Anstieg von renalem Plasmafluß und Glomerulumfiltrat für 20 bis 30 min nach Gabe von Nikotinsäure. Berlepsch et al (13) finden bei gefütterten Tieren nach B-PC-Inj. ein gesteigertes Urinvolumen proportional zur Dosis. Dabei bezieht der diuretische Effekt die Elektrolyte nicht mit ein, was auch unsere Versuche zeigen.

Vielleicht spielt die Hyperglykämie für das vermehrte Urinvolumen eine Rolle, die in unseren Versuchen nach B-PC-Inj. unter Glucose- und Fructose-Infusion auftritt. Brochner und Mortenser (15) finden beim Menschen einen Anstieg der Inulin-Clearance bei Hyperglykämie. Sie vermuten, daß entweder hämodynamische Faktoren oder eine Interaktion zwischen Glucose- und Natrium-Transport den Anstieg verursachen können. Für die Interaktion spricht ihr Befund, daß die Natrium-Ausscheidung nach Glucose-Gabe abnimmt und unsere Befunde, die ebenfalls einen Abfall bzw. ein Gleichbleiben der Elektrolyt-Ausscheidung trotz gesteigerter Diurese und erhöhtem Glomerulumfiltrat nach B-PC-Inj. aufweisen. Auch könnte der erhöhte osmotische Druck in den afferenten Arteriolen selbst , verursacht durch Glucose, eine Erhöhung des GFR bewirken. Jedoch scheinen diese Effekte nicht die entscheidende Rolle zu spielen, da wir auch unter NaCl-Infusion nach B-PC-Inj. zwar einen Anstieg des GFR, jedoch keinen Anstieg der Glucose im Blut oder im Urin finden.

Eine andere Erklärung wäre, daß hämodynamische Faktoren, verursacht durch B-PC selbst, für die Erhöhung von GFR und renalem Plasmafluß verantwortlich sind.

Da der Blutdruck nach Injektion von B-PC konstant bleibt, wie Schreiber und Immich zeigen (98; 99), muß hier eine Balance zwischen vermehrter Herzarbeit und Vasodilatation vorliegen. Angenommen, die afferenten und efferenten Arteriolen der Niere würden durch B-PC dilatiert, dann müßte der Druck auf die Glomerulummembran ungefähr

gleich bleiben. Da aber noch die vermehrte Herzarbeit hinzukommt, die den Druck im gesamten (dilatierten) Gefäßsystem aufrechterhält, d.h. der Plasma-Flow steigt an, müßte der Druck auf die Glomerulummembran ansteigen und eine größere GFR daraus resultieren.

Vielleicht aber werden nur die efferenten renalen Arteriolen von B-PC erweitert, was den obigen Effekt noch verstärken würde.

Auf jeden Fall kann man auf Grund der erhöhten GFR (Kreatinin-Clearance) ausschließen, daß in den ersten 15 min das ADH-System eine entscheidende Rolle spielt.

Mitwirken könnte es unter Umständen in dem darauffolgenden Abfall des Harnzeitvolumens unter Glucose-Infusion. Denn unter Glucose-Infusion zeigt sich kein Abfall der Kreatinin-Clearance in der zweiten Meßperiode (45 min nach Injektion von B-PC), so daß der Angriffspunkt im distalen Tubulus liegen könnte. Es wäre vielleicht eine Folge der ADH-Ausschüttung als Reflex auf den vorhergehenden Anstieg des osmotischen Druckes im Kreislauf, verursacht durch die Hyperglykämie.

Unter Fructose- und NaCl-Infusion jedenfalls scheint dieser Faktor nicht entscheidend mitzuwirken, da die GFR ebenfalls (mit dem Harnzeitvolumen) 45 min nach Injektion abgefallen ist. Eine Erklärung für dieses Verhalten könnte auf dem Renin-Angiotensin-Mechanismus beruhen. Durch die vermehrte Stromstärke in den Tubuli in den ersten 15 min nach B-PC-Injektion würde die fröhdistale Natrium-Konzentration erhöht sein, was zur vermehrten Renin-Ausschüttung führen und somit den Abfall der GFR bewirken könnte. Dabei müßte sich die Natrium-Konzentration im Urin der im Blut annähern (32; 107). Hier bleibt jedoch die Frage offen, warum die Natrium-Ausscheidung in den 15 min nach Injektion erniedrigt ist oder die Plutkonzentration an Natrium nicht abgenommen hat, was diese Theorien nicht zu bestätigen scheint.

Der Hauptfaktor für den Abfall nach 45 min unter Fructose- und NaCl-Infusion liegt anscheinend in einer Veränderung des vaskulären Widerstandes. Dabei könnte

angenommen werden, daß die efferenten renalen Arteriolen bisher (in den ersten 15 min) eine Konstriktion, jetzt aber eine Dilatation aufweisen, verursacht durch Abbau-produkte des B-PC im Blut oder eines der Metabolite, die auf Grund der Hyperämie und der Wirkung von B-PC freigesetzt wurden.

Mehr wahrscheinlich könnte eine Konstriktion der afferenten Arteriolen sein. Als Ursache käme der schon oben erwähnte Renin-Angiotensin-Mechanismus in Frage oder ein hepatisch-portal-renaler Reflex, wie er von Liang et al (62.) beim Hund nachgewiesen wurde.

Auch hier besteht die Möglichkeit eines durch B-PC freigesetzten Metaboliten, der die Konstriktion verursacht. Dafür spricht, daß nach Adrenalin-Injektion trotz einer initialen Diurese das Harnzeitvolumen nicht abrupt abnimmt wie nach B-PC-Inj., sondern nur stufenweise. Allerdings wurde nur ein Einzelversuch (Vers.12) mit Adrenalin-Inj. unternommen.

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen beim Menschen (68) und beim Schwein könnte auch in einem verschieden schnell reagierenden Reflexmechanismus bestehen. Der Reflexmechanismus beim Menschen tritt vielleicht schon in den ersten Minuten nach Injektion in Kraft, so daß die Diurese in der ersten sehr kurzen Zeitspanne von der darauffolgenden Antidiurese schon in der ersten Abnahmeperiode nach B-PC- Inj. überlagert wird. Jedoch scheint die Erklärung, daß die unmittelbar folgende Antidiurese bei den Versuchen am Menschen (68) von einer (~~Stress~~-)Adrenalin-Ausschüttung verursacht wird, mehr Wahrscheinlichkeit zu besitzen, da dort schockartige Symptome auftreten, und da andere Autoren - allerdings unter anderen experimentellen Bedingungen - eine vermehrte Diurese in den ersten 15 min nach B-PC-Inj. finden (54; 77;).

Der auch von anderen Autoren gefundene Anstieg der Glucose-Konzentration im Plasma nach B-PC-Inj. unter Glucose- und Fructose-Infusion (30; 115; 127;) kann verursacht sein durch eine vermehrte Mobilisation von Glucose oder

durch eine verminderte Elimination aus dem Blutplasma . Der letztere Effekt kann bewirkt werden durch verminderte Verwertung oder durch verminderte renale Ausscheidung. Die Glucose-Ausscheidung im Urin ist aber deutlich vermehrt in den 15 min nach B-PC-Inj., so daß diese Ursache für den Glucose-Anstieg im Plasma schon ausgeschlossen werden kann. Die Glucoseverwertung könnte vermindert sein durch arteriovenöse "Shunts," die glucoseverbrauchende Organe umgehen. Gegen diese These spricht die Vermehrung der oxydativen Prozesse und die Steigerung der Nierendurchblutung (77), sowie die vermehrte Glucose-Aufnahme im Fettgewebe (103;) . Lee et. al(1961). finden eine verbesserte Glucose-utilisation im Fettgewebe. Diese Befunde schließen jedoch die obige These nicht ganz aus, da für andere Organe keine Befunde vorliegen. Eine andere mögliche Erklärung ist, daß die Glucoseverwertung vermindert wird durch eine höhere Fettsäureverwertung (34). Auch könnte die Glucosemobilisation vermehrt sein durch den Abfall der FFS im Plasma, bekannt als "Randle-Phänomen" (3; 31;). Ammon (2) findet an weißen Mäusen bei Verhinderung des FFS-Abfalls durch gleichzeitige Fettemulsionsgabe (plus Heparin) keinen Abfall des Glycogen-Gehaltes in Leber und Muskulatur nach B-PC-Inj., während ohne die Fettgabe der Glycogen-Gehalt in Leber und Muskel abfällt.

Gegen die beiden letzteren Erklärungen sprechen die Befunde, daß unter Glucose-Infusion die FFS-Konz. im Plasma nicht abfällt (126; 127; 128;). Allgemein kommt eine vermehrte Glucosemobilisation in Frage. Diese könnte durch Gluconeogenese, durch Glycogenolyse oder durch beides verursacht sein. Die Gluconeogenese kann ein Effekt der Corticosteroide sein, die nach B-PC-Injektion ansteigen (81; 82;). Andere Autoren finden jedoch, daß die Gluconeogenese in der isolierten Rattenniere durch Nikotinsäure gehemmt wird, wahrscheinlich über eine Verminderung des zyklischen AMP, das die Glucosebildung aus Laktat stimuliert, und daß der Laktatspiegel im Blut bei Kaninchen ansteigt, was gegen eine Stimulation der Gluconeogenese durch Nikotinsäure sprechen würde (27; 48; 118;). Auch könnte eine Glycogeno-

lyse durch die Corticosteroide verursacht werden (16). Jedoch tritt das Maximum der Corticosteroid-Konz. im Blut nach 1 bis 2 Stunden auf (81), der Gipfel des Glucose-Spiegels jedoch liegt in unseren Versuchen bei 10 min nach B-PC-Inj., so daß die Corticosteroide nicht die einzige Ursache sein können.

Auch adrenerge Rezeptoren müssen betrachtet werden. Dziedin et al (27) finden, daß die Glucose-Konz. im Blut nach Nikotinsäure-Injektion beim Kaninchen abfällt, wenn B-Rezeptorenblocker gegeben wurden, und, daß Nikotinsäure den hyperglykämischen Effekt von Noradrenalin potenziert. Jedoch beobachtet Ammon (2; 3;) an Mäusen, die unter Reserpineinfluß stehen, bei Gabe von Nikotinsäure ebenfalls einen Abfall des Glycogengehalts von Leber und Muskel, so daß dieser Abfall nicht über Adrenalin, sondern direkt über das zyklische AMP-System zu laufen scheint (27).

Wahrscheinlich spielt jedoch das veränderte Verhältnis Insulin-/Corticosteroid-Spiegel im Blut nach B-PC-Inj. eine wichtige Rolle. Diese Veränderung zeigt sich einerseits in dem erwähnten Corticosteroid-Anstieg im Blut und andererseits - und viel bedeutender - im Abfall des Insulin-Spiegels, wie er in unseren Versuchen auftritt. Denn dieser Insulin-Abfall im Plasma nach B-PC-Inj. weist dasselbe Muster wie der Glucose-Anstieg auf, nur eben in umgekehrter Richtung, so daß hierin vielleicht der Schlüssel für die Erklärung des Glucose-Anstiegs beim Schwein liegt.

Nur unter NaCl-Infusion steigt die Glucose-Konz. im Blutplasma nicht an, was auf eine Erschöpfung der Glycogenvorräte hinzuweisen scheint, verursacht durch den Futterentzug für 18 Stunden und durch die energetische Belastung unter Infusion.

Der Abfall der Insulin-Konzentration im Plasma, der unter allen drei Infusionsarten auftritt, könnte erklärt werden durch eine Hemmung der Insulin-Sekretion, was einige Autoren berichten (63; 72;). Der Mechanismus könnte dabei in einer Hemmung des Pankreas-Cyclic-AMP-System bestehen, wie Löffler und Trautschold (63) aus ihren Versuchen schließen. Stowers (106) findet im akuten Experiment eine abgestumpfte IRI-Antwort auf Glucose nach Niko-

tinsäuregabe. Marks et al (67.) jedoch berichten von einem Anstieg der basalen und glucosestimulierten Insulinfreisetzung im chronischen Experiment bei einer B-PC-Gabe von 1200 mg/Tag, was sie bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie untersuchten.

Zöllner und Marshall (128) beobachten beim Menschen einen Anstieg der Insulin-Konz. im Plasma unter Glucose- und Fructose-Infusion im akuten Experiment. Dieser Effekt könnte sich jedoch auf die schockartigen Symptome beziehen, die nach B-PC-Inj. beim Menschen auftreten. Denn die Ergebnisse hinsichtlich des Insulinverhaltens gleichen denen, die wir nach Adrenalin-Inj. unter Glucose-Infusion erhielten (Vers.12; Abb.28;). Auch der erhöhte Insulinwert nach Ronicol compositum^R -Injektion bei Versuch 17, wo das Versuchstier einem erheblichen Stress ausgesetzt schien, könnte ein Hinweis dafür sein. Dabei scheint der Adrenalin-Effekt den Nikotinsäure-Effekt zu überspielen, so daß eine erhöhte Insulin-Konz. im Plasma resultiert. Andere Autoren kamen nach Adrenalingabe unter Glucose-Infusion zu Ergebnissen, die mit den unseren übereinstimmen (59).

Der simultane Anstieg von Insulin- und Glucose-Konz. im Plasma nach Adrenalin-Injektion - wir fanden sogar einen schnelleren Anstieg von Insulin als von Glucose - könnte durch Adrenalin direkt beeinflusst sein. Porte D.Jr. (125) stellt eine B-adrenerge Stimulation der **Pankreas-Inseldzellen** durch Isopropyl-Noradrenalin fest, während verschiedene andere Autoren (53; 87; 105; S.54;) von einer Hemmung durch Katecholamine berichten.

Eine andere Möglichkeit wäre, daß Adrenalin nur für den Glucose-Anstieg verantwortlich ist, und die Insulinantwort nur auf den Glucose-Anstieg erfolgt ohne eine direkte Stimulation durch Adrenalin. Auch in diesem Falle könnte die Insulin-Konz. simultan (oder sogar steiler) mit der Glucose-Konz. ansteigen. Das zeigen Malherbe et al (66), und auch wir beobachten einen simultanen Anstieg von Glucose und Insulin am Beginn der Glucose-Infusion (Abb.9; 10;).

Die pH-Werte im Urin zeigen nach B-PC-Inj. nicht den Abfall, der eigentlich unter Glucose- und Fructose-Infusion

zu erwarten ist, vorausgesetzt, daß auch beim Schwein Milchsäure, Brenztraubensäure, vielleicht auch Harnsäure (75) im Plasma vermehrt auftreten (das Schwein besitzt jedoch das Enzym Urikase).

Der starke Hématokrit-Anstieg nach B-PC- und Adrenalin-Injektion, den auch Marshall et al (69) feststellen, dürfte durch eine Milzentspeicherung beim Schwein zustande kommen (69).

Nach Injektion des Lösungsmittels von Ronicol^R als Placebo scheint keine spezifische Beeinflussung von Plasma- und Urinwerten aufzutreten; sie kann jedoch auch nicht vollständig ausgeschlossen werden. (Mögliche Veränderungen beim Harnzeitvolumen unter Glucose- und Fructose-Infusion, bei der Kreatinin-Clearance in den 45 min nach Injektion unter allen drei Injektionsarten, bei der Glucose-Ausscheidung unter allen drei Infusionsarten).

ANHANG

Beeinflussung der Insulinwerte durch Heparin

Wegen widersprüchlicher Berichte über eine Beeinflussung der Insulinwerte durch Heparin (6; 35; 41; 80;) wurde dieses Problem auch beim Miniaturschwein untersucht. Da wir wegen der extremen Koagulabilität des Schweineblutes allen Proben Heparin zusetzten, ist es wichtig zu wissen, auf welche Weise Heparin die Insulinwerte beeinflusst.

In 6 Serien wurden 2 Hanford-Miniaturschweinen Blutproben entnommen; davon waren 2 Serien arterielles Blut vom anästhesierten Tier. Jede Serie enthält eine Probe (5 ml) ohne Heparin, 1 Probe mit 1500 E Heparin (0,6 ml Liquemin^R), 1 Probe mit 3000 E Heparin (1,2 ml Liquemin^R).

Ergebnisse

Serien	1	2	3	4	5	6	Mittelwert
ohne Heparin	12,75;	13,75;	10,75;	11,00;	13,75;	10,00;	12,00;
1500 E/5ml	17,00;	19,60;	15,60;	20,20;	17,60;	15,90;	17,65;
3000 E/5ml	14,80;	10,90;	25,70;	21,70;	21,70;	22,00;	19,47;

Abb. 35: Insulinwerte (μ E/ml); mit Berücksichtigung der Verdünnung; Serien 1-4: venöses Blut; 5-6: arterielles Blut; Schwein 46: Serien 1 und 2; Schwein 45: Serien 3-6; (die Werte wurden im Serum oder Plasma gemessen)

Signifikant¹⁾ erhöhte Werte sind bei Heparinzugabe zu sehen. Auch scheint die Quantität eine gewisse Rolle zu spielen. Der Durchschnittswert der Proben ohne Heparin liegt bei 12,00 μ E Insulin / ml Serum, mit 1500 E Heparin beträgt er 17,65 μ E/ml Plasma, mit 3000 E Heparin 19,47 μ E/ml (Abb. 35). Die Verdünnung ist dabei berücksichtigt. Keine erkennbaren Unterschiede treten zwischen arteriellen und venösen Blut auf.

Als Nebeneffekt zeigte sich, daß auch beim Miniaturschwein normalerweise die Insulin-Konzentrationen im Plasma niedrige und recht konstante Werte aufweisen, und daß nur unter Infusion hohe Konzentrationen und in den einzelnen Versuchen beträchtliche Schwankungen auftreten.

1): Signifikanzberechnung s. S. 93

Diskussion

Bei der Methode von Ziegler und Karg (122) hat Heparin keinen Einfluß, da hier als Präzipitationsfaktor Alkohol oder Natriumsulfit benutzt wird. Bei der Methode von Hales und Randle (37) ist der Präzipitationsfaktor ein zweiter Antikörper. Orosz et al (80) fanden niedrigere Insulinwerte unter Heparineinfluß gegenüber den Proben ohne Heparin. Sie erklärten dieses Ergebnis mit dem Antikomplementeffekt des Heparins; Komplement hemme die Fällung des Antigen-Antikörper-Komplexes durch den 2. Antikörper, was fälschlicherweise hohe Werte zur Folge hätte (ohne Heparin!). Hendersson (41) berichtet von erhöhten Werten bei Heparinzugabe abhängig von der Quantität gleich unseren Ergebnissen. Dabei ist wichtig zu wissen, daß er EDTA zu den Proben dazugab, und auch unserem Immunoassaykit ist EDTA zugefügt. EDTA aber soll denselben Antikomplementeffekt besitzen wie Heparin, so daß mit EDTA und ohne Heparin niedrige Werte erscheinen.

Hendersson erklärt den Anstieg der Werte damit, daß Heparin zwei gegenläufige Effekte besitze, der erste sei der Antikomplementeffekt, wahrscheinlich der dominante, der zweite eine direkte Hemmung der Präzipitation des Ag-Ak-Komplexes mit dem zweiten Antikörper. Somit komme bei schon durch EDTA entferntem Komplement der zweite Effekt des Heparins zur Geltung. Er empfiehlt die Messung ohne Heparin und mit EDTA durchzuführen, um "wahre" Werte zu erhalten. Wir jedoch sahen, daß Proben von Schweineserum ohne Heparin recht schwierig zu pipettieren sind und eine solche Durchführung die Messung verzögert und erschwert.

Erwähnt werden soll noch, daß Ayensley und Green (6) in arteriellem Blut von anästhesierten Ratten keinen Unterschied in den Insulinwerten durch Zugabe von Heparin bemerkten, wenn in der Bestimmung von IRI EDTA mitverwendet wurde. Genauere Befunde stehen noch aus.

ZUSAMMENFASSUNG

An 4 Miniaturschweinen wurden 20 Versuche mit mehrstündiger Glucose-, Fructose- und NaCl-Infusion durchgeführt. Die Tiere waren zur stressfreien Materielentnahme mit chronisch implantierten Vena cava-, Herzvorhof- und Blasen-Katheter präpariert.

Es scheint eine relative Konstanz der Flüssigkeitsausscheidung in Prozent der Infusionsmenge für jedes einzelne Tier zu bestehen. Die Glucoseverwertung liegt über 98%. Das Harnzeitvolumen steigt treppenförmig in den ersten 225 min an, am höchsten unter Glucose-Infusion, am niedrigsten unter NaCl-Infusion. Die Kreatinin-Clearance ist unter Fructose-Infusion am niedrigsten. Die Harnstoff-Clearance zeigt im gesamten eine abfallende Tendenz. Die Glucose-Ausscheidung steigt unter Fructose-Infusion treppenförmig an.

Die Glucose-Konzentration im Plasma zeigt in den ersten 225 min einen ständigen Anstieg, unter Fructose-Infusion und NaCl-Infusion bleibt sie von Anfang an gleich. Der Insulin-Spiegel im Plasma stellt sich unter Glucose-Infusion schon nach 45 min auf ein "steady state" ein. Die Kalium-Ausscheidung ist unter NaCl-Infusion am höchsten. Die freien Fettsäuren zeigen den höchsten Spiegel unter NaCl-Infusion, den niedrigsten unter Glucose-Infusion, anscheinend bedingt durch den Insulin-Anstieg. Die pH-Werte im Urin fallen am stärksten unter Fructose-Infusion ab.

Zu verschiedenen Zeiten während der Versuche wurde 4 mg β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R) /kg Körpergewicht, das Lösungsmittel von Ronicol^R als Placebo und Adrenalin (Suprarenin 1ml) (n=4) injiziert. Das Harnzeitvolumen ist erhöht in den ersten 15 min nach β -PC-Injektion, dann erfolgt ein Abfall. Die Kreatinin-Clearance zeigt denselben Verlauf wie das Harnzeitvolumen unter Fructose- und NaCl-Infusion. Denselben Verlauf zeigt auch die Glucose-Ausscheidung unter Glucose- und Fructose-Infusion. Die Glucose-Konzentration im Plasma steigt an nach β -PC-Injektion unter Glucose- und

Fructose-Infusion, nicht unter NaCl-Infusion. Der Insulin-Spiegel im Plasma fällt in den ersten 10 min ab unter allen Infusionsarten und steigt danach wieder auf das vorige Niveau an (30 min nach Injektion). Adrenalin bewirkt einen hohen Anstieg von Insulin und Glucose unter Glucose-Infusion.

Die Natrium-Ausscheidung macht den Anstieg des Harnzeitvolumens in den ersten 15 min nach B-PC-Injektion nicht mit (unter allen drei Infusionsarten). Der Hämatokrit steigt im Mittel von 25% auf 35% in den 10 min nach B-PC-Injektion. Der pH-Wert verändert sich nach B-PC-Injektion nicht deutlich (im Urin). Placebo-Injektion scheint keine spezifische Wirkung auf Plasma- oder Urin-Werte zu haben; diese kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden.

Der Einfluß von Heparin auf die Werte des IRI im arteriellen und venösen Blut des Miniaturschweines wird gemessen. Dabei wird die Methode nach Hales und Randle angewandt. Heparin verursacht höhere Insulinwerte, wenn zugleich EDTA für die Bestimmung mitverwendet wird (EDTA ist dem verwendeten Immunoassaykit beigegeben). Es zeigt sich auch eine Abhängigkeit von der Dosis des Heparins.

Tabelle 1

Ver- such Nr.	Urin- ausschei- dung l/ Versuch	Dauer des Versuchs (min)	Ausschei- dung ml/ kg/Std	Infusions- lösung	Menge der Infusion ml/kg/Std	Anfangs- gewicht (kg)	Gew. Diff. An- fang- ende (kg)	So
1	1,838	425	5,21	10%Glu	10	50,0		32
5	4,042	420	8,80	10%Glu	10	65,5		36
8	2,645	360	6,74	10%Glu	10	65,5		36
13	2,795	420	8,51	10%Glu	10	46,0	-0,3	40
16	4,654	420	13,98	5%Glu	20	47,6	+0,7	47
2	1,592	440	4,32	10%Fru	10	50,0		32
6	2,795	420	6,09	10%Fru	10	65,5		36
10	2,200	420	7,43	10%Fru	10	43,8		47
14	2,800	420	8,64	10%Fru	10	46,4	-0,2	40
17	5,183	420	15,25	5%Fru	20	48,6	+0,1	47
4	1,827	435	3,85	0,9%NaCl	10	65,5		36
7	1,431	420	3,11	0,9%NaCl	10	65,5		36
11	2,443	420	8,11	0,9%NaCl	10	43,0		47
15	3,198	420	9,84	0,9%NaCl	10	46,5	-0,1	40
18	4,933	420	14,70	0,9%NaCl	20	48,0	+0,3	47
12	2,564	420	8,24	10%Glu	10	44,5	-0,5	47
19	0,305	180	2,04	10%Glu	10	49,8	+0,6	47
20	0,752	180	5,45	10%Fru	10	46,0	+0,4	40

Tab.2; Flüssigkeitsbilanz; Mittelwerte;

Infusions- lösung	Zahl der Versuche	Infusions- menge ml/ kg/Std	Ausscheidung im Urin ml/kg/Std	ausgeschie- dene Urin- menge in % der Infu- sionsmenge	durchschn. Infusions- dauer
10% Glu	n=5	10	7,50	75,0	Durch- schnitt 401
10% Fru	n=4	10	6,62	66,2	68 425
0,9% NaCl	n=4	10	6,23	62,3	424
5% Glu	n=1	20	13,98	69,9	420
5% Fru	n=1	20	15,25	76,3	73 420
0,9% NaCl	n=1	20	14,70	73,5	420

Tab.3; Gewichtskontrollen im ersten Teil der Infusionszeit
(kg)

Versuch Nr.	Zeit nach Inf.- beginn (min)	0	45-60	90-105	150	165	180	210	später (jeweils nächste Kontrolle)	Infusions- menge ml/kg/Std
11		43,0				43,3			43,2	10
12		44,5		<u>44,7</u>	44,6				43,9	10
13		46,1	<u>46,2</u>						45,7	10
14		46,5	<u>46,5</u>			46,3			46,2	10
15		46,4		<u>46,5</u>			46,4		46,4	10
16		47,6	48,7	49,0	<u>49,2</u>				48,5	20
17		48,4		48,5	48,7		<u>48,8</u>	48,7	48,6	20
18		48,0	48,7	48,8	48,8		48,8	48,8	48,8	20

Tab.4; Glucose-Bilanz;

Infusionsgeschwindigkeit: 1g Glucose /kg Körpergewicht/Std

Vers. Nr.	Infusions- lösung	im Urin ausgeschie- dene Menge Glucose / Versuch in g	Dauer des Vers. in min	Anfangs- gewicht des Schweines in kg	Glucose- Ausschei- dung in mg/kg/Std	Glucose- verwer- tung in % der Infusions- menge	Sch Nr.
1	10%Glu	4,95	415	50,0	14,3	98,60	3
5	10%Glu	6,86	420	65,5	15,0	98,50	3
8	10%Glu	0,86	390	65,5	2,0	99,80	3
13	10%Glu	0,43	420	46,0	1,3	99,87	4
16	5%Glu	0,04	420	47,6	0,1	99,99	4
12 (mit Adr.- Inj.)	10%Glu	0,21	420	44,5	0,7	99,93	4
Durchschnitt:						99,42	

Tab.5; Natrium-Bilanz;

Infusionslösung: 0,9% NaCl = 0,355g Na/100 ml

Infusionsgeschwindigkeit: 35,5 mg Na /kg/Std

(bei Versuch 18: 71 mg Na /kg/Std

Vers. Nr.	im Urin ausgesch. Menge Na (mg/Vers.)	Dauer des Vers.	Anfangs- gewicht des Schweines in kg	im Urin ausgesch. Menge Na in mg/kg/ Std	Natrium- Bilanz ^{xx} in % der Infusions- menge	Schwein Nr.
4	4500	435	65,5	9,47	73,3	36
7	3900	420	65,5	8,50	76,1	36
11	7300	420	43,0	24,30	31,4	41
15	8800	420	46,5	27,10	23,6	40
18	10400	420	48,0	31,10	56,2	41
Durchschnitt:						52,1

xx Na-Bilanz = Infusionsmenge an Natrium minus der durch den Urin
ausgeschiedenen Menge

Tab.6; Harnzeitvolumen (ml/min) = HZV

Abnahmezeiten (min nach Infusionsbeginn) = ANZ

ers.
r

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	275
HZV	1,33	1,76	3,40	6,75	2,67	1,00	10,35	8,00	3,33	7,66	1,75
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
HZV	1,16	4,93	5,73	12,66	12,20	7,93	4,93	9,47	18,73	12,23	4,30
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
HZV	0,40	0,90	1,17	3,37	10,57	15,33	11,17	9,93	8,33	14,67	12,47
HZV	0,33	0,67	7,17	10,07	10,67	8,87	6,43	10,13	9,53	8,10	6,20
HZV	1,20	2,17	3,27	7,50	12,83	19,07	19,33	24,47	18,80	17,33	15,47
ANZ	30	60	75//	90	105	120	150	180			
HZV	0,77	0,83	0,67	1,53	1,00	1,00	1,73	4,73	10% Glucose-Inf.		
ANZ	30	60	90	120	150	180	195	210	225//	235	255
HZV	1,00	0,33	1,10	1,07	3,07	6,50	3,20	7,87	5,87	11,50	5,40
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
HZV	1,17	1,17	1,40	2,17	8,57	12,50	11,17	7,87	11,67	8,17	4,50
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
HZV	1,67	2,60	4,20	4,73	3,17	4,10	9,00	10,10	8,00	3,73	7,33
HZV	2,13	4,63	8,93	9,50	5,27	5,40	8,30	8,07	6,73	8,10	8,20
HZV	1,83	5,07	14,10	11,17	14,07	13,00	14,13	13,67	13,20	12,23	15,10//
ANZ	30	60	75//	90	105	120	150	180			
HZV	2,30	3,87	5,87	3,47	3,53	2,67	6,13	9,60	Ro.comp. 10% Fructose-Inf.		
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	245	265	275
HZV	0,37	0,40	0,07	0,63	2,60	3,40	3,83	4,13	4,35	2,25	3,80
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
HZV	0,67	0,63	0,70	1,40	2,50	3,30	3,23	3,33	2,60	4,50	3,60
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
HZV	2,43	2,83	3,73	3,37	3,00	3,10	4,60	5,60	5,73	4,30	5,93
HZV	4,60	7,17	8,60	9,83	7,27	4,67	6,60	8,80	9,87	6,97	8,87
HZV	1,17	5,50	8,07	13,67	13,93	15,27	16,17	12,53	15,87	15,17	13,13
HZV	1,87	0,90	1,80	3,63	10,23	14,23	7,33	7,80 /	7,13	3,40	7,87///

/ = Placebo-Injektion ; // = B-PC -Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.6; Forts.

ANZ	305	335	350	360 /	380	400	415	
1;HZV	1,33	1,63	8,00	7,00	6,50	8,50	8,00	10% Glucose-Inf.
ANZ	330	345 /	360	390	420			
5;HZV	18,16	8,67	15,33	13,67	10,66			10% Glucose-Inf.
ANZ	300	330	360	390	420			
8;HZV	9,80	5,27	5,07	6,67	-			10% Glucose-Inf.
13;HZV	7,00	1,20	7,30	6,40	7,97			10% Glucose-Inf.
16;HZV	12,67	8,33	8,67	10,40	9,33			5% Glucose-Inf.
ANZ	270	300	330	360 /	380	410		
2;HZV	3,27	4,87	1,50	3,67	6,00	3,60		10% Fructose-Inf.
ANZ	330	345 /	360	390	420			
6;HZV	7,07	9,20	13,00	7,77	-			10% Fructose-Inf.
ANZ	300	330	360	390	420			
10;HZV	10,80	8,33	5,67	6,83	4,73			10% Fructose-Inf.
14;HZV	11,13	3,50	3,93	8,93	7,60			10% Fructose-Inf.
17;HZV	7,33	12,73	18,67	18,60	11,73			5% Fructose-Inf.
ANZ	285	300	330	350 /	375	405	435	
4;HZV	0,80	0,13	7,33	7,50	8,40	12,66	9,53	0,9% NaCl-Inf.
ANZ	330	345 /	360	390	420			
7;HZV	2,93	7,00	6,47	4,93	9,67			0,9% NaCl-Inf.
ANZ	300	330	360	390	420			
11;HZV	10,10	10,02	9,73	10,93	10,37			0,9% NaCl-Inf.
15;HZV	13,33	8,17	7,50	7,17	7,63			0,9% NaCl-Inf.
18;HZV	18,80	7,83	18,67	18,71	16,40			0,9% NaCl-Inf.
12;HZV	9,47	8,87	6,60	4,93	5,53			(dopp.Vol 10% Glucose-Inf.

Tab.7; Harnzeitvolumen; Mittelwerte; (ml/min)
= HZV

Abnahmezeiten = ANZ (min)									Infusion + Zahl der Vers.
ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	
ZV	1,04	1,88	3,75	7,33	9,86	11,07	9,92	11,63	Glucose n=6
ZV	1,56	2,76	5,94	5,72	6,83	8,30	10,09	9,11	Fructose n=5
ZV	1,84	3,30	4,03	5,78	5,86	5,94	6,88	6,87	0,9%NaCl n=5
ZV	1,45	2,60	4,52	6,34	7,66	8,60	9,02	10,17	Gesamt n=16

Tab.8; Kreatinin-Clearance (ml/min); Mittelwerte;
= KC

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	
KC	110	149	168	141	173	188	165	163	Glucose n=6
KC	129	106	137	113	98(n=4)	126	158	119	Fructose n=5
KC	119	160	135	167	175	163	179	176	NaCl n=5
KC	119	139	148	140	154	161	167	153	Gesamt n=16

Tab.9: Kreatinin-Clearance (ml/min) =KC

ANZ= Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.
Nr

1;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	300
	KC	200	79	65	57	33	27	88	60	14	31	8
1;	ANZ	335	350	360 /	380	400	415	10% Glucose-Inf				
	KC	11	53	25	22	34	32					
5;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KC	168	341	114	137	173	280	191	137	206	218	162
5;	ANZ	330	345 /	360	390	420	10% Glucose-Inf					
	KC	191	116	170	181	214						
8;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	280
	KC	78	191	140	84	147	229	201	156	152	208	151
13;	KC	28	63	400	270	237	217	221	247	233	207	151
17;	KC	137	194	196	313	197	210	238	301	231	213	190
8;	ANZ	330	360	390	420	10% Glucose-Inf						
	KC	152	84	104	-							
13;	KC	148	324	142	195	10% Glucose-Inf						
17;	KC	173	167	168	215	5% Glucose-Inf						
2;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	235	255	270
	KC	129	10	40	33	87	85	108	40	50	41	41
2;	ANZ	300	330	360 /	380	410	10% Fructose-Inf					
	KC	77	37	37	91	34						
6;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KC	156	121	145	193	-	164	187	157	395	95	172
6;	ANZ	330	345 /	360	390	420	10% Fructose-Inf					
	KC	100	97	115	82	-						
10;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	280
	KC	49	102	22	48	45	88	182	110	73	37	96
14;	KC	152	140	159	143	108	141	148	121	115	128	140
17;	KC	162	158	220	152	155	152	165	169	171	175	190
10;	ANZ	300	330	360	390	420	10% Fructose-Inf					
	KC	125	85	54	84	65	10% Fructose-Inf					
14;	KC	152	101	143	176	125	5% Fructose-Inf					
17;	KC	119	190	194	217	152						

(Ro.c)

Tab.9: Forts. KC

ers.

r.

4;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	265	300
	KC	115	134	22	105	201	170	132	155	153	109	55
4;	ANZ	330	350	/ 375	405	435						
	KC	195	126	175	195	154			0,9% NaCl-Inf			
7;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KC	>106	>93	>109	193	166	154	191	163	135	125	141
7;	ANZ	330	345	/ 360	390	420						
	KC	128	263	154	94	205			0,9% NaCl-Inf			
1;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
5;	KC	110	164	158	136	140	150	160	190	176	198	191
5;	KC	123	207	229	197	178	171	220	190	219	186	168
8;	KC	143	206	161	205	192	172	192	180	198	190	156
2;	KC	53	28	97	89	251	166	52	79	85	37	133///
1;	ANZ	300	330	360	390	420						
5;	KC	188	81	243	177	159			0,9% NaCl-Inf			
5;	KC	222	163	175	159	170			0,9% NaCl-Inf			
8;	KC	200	83	210	210	185			0,9% NaCl-Inf	(dopp.Vol.)		
2;	KC	131	79	69	60	92			10% Glucose-Inf			

/ = Placebo-Injektion (bei Vers. 1 und 2 : 10 ml ; bei allen andern: 2 ml)

// = B-PC-Inj. (4mg/kg Körpergewicht)

/// = Adrenalin-Inj. (1:1000; Surarenin^R: 1ml)

Tab.10: Kreatinin-Konz. im Plasma (mg/100 ml)

=KK

AN Z= Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.					Durchschnitt	Schwein Nr.	Infusion
1	AN Z	45	320	405			
	KK	1,0	1,3	1,5	1,27	32	10% Glucose
5	AN Z	60	315	375			
	KK	0,9	0,9	0,9	0,9	36	10% Glucose
8	AN Z	0	220	280			
	KK	0,9	0,95	1,0	0,95	36	10% Glucose
13	AN Z	105	220	280			
	KK	0,45	0,45	0,45	0,45	40	10% Glucose
16	KK	0,65	0,7	0,6	0,65	41	5% Glucose
2	AN Z	105	315	430			
	KK	1,8	1,5	1,2	1,5	32	10% Fructose
6	AN Z		220	340			
	KK		0,9	1,0	0,95	36	10% Fructose
10	AN Z	105	320	280			
	KK	2,15	1,0	1,0	1,38	41	10% Fructose
14	KK	0,65	0,65	0,9	0,73	40	10% Fructose
17	KK	0,7	0,8	0,8	0,77	41	5% Fructose
4	AN Z	0	220	345			
	KK	1,0	0,9	0,95	0,95	36	0,9% NaCl
7	AN Z	0	220	340			
	KK	0,75	0,8	0,8	0,77	36	0,9% NaCl
11	AN Z	105	220	280			
	KK	0,55	0,65	0,65	0,62	41	0,9% NaCl
15	KK	0,45	0,45	0,45	0,45	40	0,9% NaCl
18	KK	0,75	0,85		0,8	41	0,9% NaCl (dog Vo.)
12	AN Z	105	220	280			
	KK	2,6	1,15	1,15	1,63	41	10% Glucose

Tab.11; Harnstoff-Clearance $\pm$ HC (ml/min)

ANZ= Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.

Nr.

1;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	275
1;	HC	71	36	21	18	17	17	35	5	wegen zu geringer		

ANZ bis 415

1; HC Konz. (Cl<5) nicht meßbar

10% Glucose-Inf

5;	ANZ	30	60	90	120	150	180	21	225//	240	270	300
5;	HC	152	306	42	138	167	94	107	35	56	45	71

5;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
5;	HC	17	17	15	14	34						

10% Glucose-Inf

8;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
13;	HC	45	116	105	69	79	173	199	107	149	164	66
16;	HC	27	72	368	216	183	161	138	141	133	113	66
16;	HC	165	235	192	214	160	140	113	125	96	89	68

8;	ANZ	300	330	360	390	420						
8;	HC	77	235	92	107	-						
13;	HC	67	60	149	48	68						
16;	HC	56	91	76	122	-						

10% Glucose-Inf
10% Glucose-Inf
5% Glucose-Inf

2;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	235	255	270
2;	HC	890	6	27	26	67	50	6	20	6	12	29

2;	ANZ	300	330	360 /	380	410						
2;	HC	54	29	8	33	6						

10% Fructose-Inf

6;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
6;	HC	116	83	106	122	116	112	134	102	263	61	95

6;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
6;	HC	39	60	52	51	-						

10% Fructose-Inf

0;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
4;	HC	102	212	202	74	73	123	248	115	63	28	88
4;	HC	128	142	137	121	94	110	101	88	82	83	84
7;	HC	202	179	166	105	124	122	108	113	109	108	111

(Ro.comp.)

0;	ANZ	300	330	360	390	420						
0;	HC	91	55	27	53	46						
4;	HC	71	54	75	82	63						
7;	HC	56	97	77	88	69						

10% Fructose-Inf
10% Fructose-Inf
5% Fructose-Inf

Tab.11; Forts. Harnstoff-Clearance

Vers.

Nr.

4;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	265	3
	HC	61	75	12	65	121	95	81	94	92	60	3
4;	ANZ	330	350	/	375	405	435					
	HC	109	71	105	100	85			0,9% NaCl-Inf			
7;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	3
	HC	66	63	66	97	94	91	105	92	69	103	8
7;	ANZ	330	345	/	360	390	420					
	HC	74	147	108	69	152			0,9% NaCl-Inf			
11;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	2
	HC	67	97	89	73	86	78	87	103	99	69	8
15;	HC	157	180	150	162	148	140	179	153	162	132	1
18;	HC	125	186	122	170	130	129	122	106	120	101	9
11;	ANZ	300	330	360	390	420						
	HC	104	29	125	100	77			0,9% NaCl-Inf			
15;	HC	129	79	109	97	103			0,9% NaCl-Inf			
18;	HC	84	31	91	116	102			0,9% NaCl-Inf (dopp.Vol			
12;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	2
	HC	142	73	203	192	530	288	63	96	114	39	1
12;	ANZ	300	330	360	390	420						
	HC	151	60	57	48	81			10% Glucose-Inf			

/ = Placebo-Inj.;
 // = B-PC-Inj.;
 /// = Adrenalin-Inj.

Tab.12; Harnstoff-Clearance = HC (ml/min) ; Mittelwerte;
ANZ= Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	Infusion und Zahl der Vers.
HC	100	139	155	141	189	145	109	84	Glucose n=6
HC	287	124	127	88	94	103	119	87	Fructose n=5
HC	95	120	87	113	115	106	114	109	NaCl n=5
HC	157	128	125	116	136	120	114	93	Gesamt n=16

Tab.13; Harnstoff-Konzentration im Plasma = HK
(mg/100 ml)

Vers. Nr.				Durchschnitt	Schwein Nr.	Infusion
1; HK	ANZ 45 10,0	320 8,0	465 8,5	8,83	32	10% Glucose
5; HK	ANZ 60 5,5	315 5,0	375 5,5	5,33	36	10% Glucose
8; HK	ANZ 0 13,5	220 4,5	280 3,5	7,17	36	10% Glucose
13; HK	ANZ 105 5,5	220 5,0	280 3,5	4,67	40	10% Glucose
16; HK	9,5	7,0	4,0	<u>6,83</u>	41	5% Glucose
Durchschn.				6,97		
2; HK	ANZ 105 12,0	315 7,5	430 5,5	8,33	32	10% Fructose
6; HK	ANZ 10,0	220 10,0	340 10,0	10,0	36	10% Fructose
10; HK	ANZ 105 9,5	220 9,0	280 6,5	8,33	41	10% Fructose
14; HK	9,5	8,0	6,0	7,83	40	10% Fructose
17; HK	9,0	8,5	8,0	<u>8,2</u>	41	5% Fructose
Durchschn.				8,60		
4; HK	ANZ 0 8,0	220 7,0	345 7,5	7,5	36	0,9% NaCl
7; HK	ANZ 0 13,5	220 12,0	340 11,5	12,33	36	0,9% NaCl
11; HK	ANZ 105 8,7	220 9,5	280 8,0	8,73	41	0,9% NaCl
15; HK	6,0	5,0	4,5	5,17	40	0,9% NaCl
18; HK	11,0	11,5	-	<u>11,25</u>	41	0,9% NaCl (dopp.Vol)
Durchschn.				9,00		
12; HK	ANZ 105 9,5	220 9,5	280 9,5	9,5	41	10% Glucose

Tab. 14: Glucose-Ausscheidung durch Urin =GA;
 (ug/min)

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.

Nr.

1;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	270
	GA	1800	20600	22400	24000	152	156	1530	26900	1100	23900	14
1;	ANZ	335	350	360 /	380	400	415					
	GA	1490	7170	5760	13800	23400	23600			10% Glucose-Inf		
5;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	GA	162	1460	1080	10950	26600	36300	13200	7880	6480	8150	18
5;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
	GA	15950	15300	20250	43300	38200				10% Glucose-Inf		
8;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	28
13;	GA	4,5	52,5	28,8	11,1	78,0	12,3	17,9	89,2	2020	13300	92
16;	GA	2030	2500	10000	1200	386	478	220	505	173	160	13
16;	GA	62,4	82,0	116	121	137	141	94,8	120	84,7	85	24
8;	ANZ	300	330	360	390	420						
13;	GA	5900	744	0	0	-				10% Glucose-Inf		
16;	GA	115	130	247	168	230				10% Glucose-Inf		
16;	GA	68,5	61,7	71,1	146	204				5% Glucose		
2;	ANZ	30	60	90	120	150	180	195	210	225//	235	25
	GA	43,8	5,2	25,2	35,7	65,6	444	68,5	188	133	380	98
2;	ANZ	270	300	330	360 /	380	410					
	GA	75,6	153	22,7	115	203	101			10% Fructose-Inf		
6;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	GA	13	30	39	36	123	78	74	46	139	67	54
6;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
	GA	105	96	182	103	-				10% Fructose-Inf		
10;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	28
14;	GA	59,2	95,0	116	134	122	165	312	303	286	101	22
17;	GA	92,5	117	146	129	117	133	151	192	127	217	27
17;	GA	76,2	146	279	317	544	525	489	410	463	333	47
												(Ro.
10;	ANZ	300	330	360	390	420						
14;	GA	346	264	224	264	168				10% Fructose-Inf		
17;	GA	321	80,5	179	213	210				10% Fructose-Inf		
17;	GA	235	405	736	628	416				5% Fructose-Inf		

Tab. 14; Forts,

ers.

4;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	245	265	300
	GA	47	64	8	44	79	29	3	0	0	-	9
4;	ANZ	330	350	375	405	435						
	GA	60	38	33	55	57			0,9% NaCl-Inf			
7;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	GA	0	4,7	4,6	11,5	6,3	5,3	10,7	11,0	0	14,9	0
7;	ANZ	330	345	360	390	420						
	GA	9,7	11,2	0	0	24,2			0,9 % NaCl-Inf			
11;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
	GA	26,0	49,0	62,8	51,4	138	68,8	59,0	104	108	97,2	105
15;	GA	93,0	112	110	110	113	115	77,0	130	138	71,6	95,0
18;	GA	46,2	93,0	126	106	86,5	74,9	72,7	51,5	163	156	64,4
12;	GA	67,6	63,7	108	100	151	135	111	83,5 /	171	78,5	139///
14;	ANZ	300	330	360	390	420						
	GA	91,8	45,0	60,4	99,5	76,2			0,9% NaCl-Inf			
15;	GA	88,1	77,5	99,0	89,0	90,8			0,9% NaCl-Inf			
18;	GA	84,5	38,4	192	178	54,2			0,9% NaCl-Inf			
									(dopp. Vol.)			
12;	GA	5650	2680	282	125	155			10% Glucose-Inf			

/ = Placebo-Inj.

// = B-FC-Inj.

/// = Adrenalin-Inj.

Tab.15; Glucose-Konzentration = GK im Flasma (außer Vers.1: im Vollblut)
(mg/100 ml)

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.	AN Z	o	45	105	165	230//	250	270	320	360/	375		Infu
1;	GK	63	186	118	99	139	232	154	119	176	271		105
5;	GK	91	200	200	168	229	218	205	206	252	239	405	105
8;	GK	89	159	165	196	210	342	282	247	220	158		105
13;	GK	99	127	116	147	129	102	93	128	109	89		105
16;	GK	84	96	137	308	287	250	211	264	179	254		5
2;	GK	84	50 92	105 103	165 111	220// 88	230 117	250 93	315 117	355/ 138	375 148	400 110	430 126
6;	GK	102	45 85	105 96	165 105	220// 100	235 106	255 111	315 78	340/ 97	375 100	405 99	105
10;	GK	92	45 93	105 105	165 97	220/ 105	255 109	280// 83	295 118	315 68	345 83		105
14;	GK	92	87	85	73	86	61	70	85	75	78		105
17;	GK	94	85	88	80	62	83	98	//161	105	92		5
Ro.comp.													
4;	GK	104	45 93	105 96	165 98	220// 102	235 99	255 97	315 107	345/ 88	380 91	410 79	0,
7;	GK	78	45 92	105 71	165 87	220// 93	235 100	255 85	315 85	340/ 93	375 101	405 91	0,
9;	GK	103	45 89	105 105	165 106	220/ 91	255 82	280// 66	295 72	315 89	345 81		0,9%
11;	GK	69	86	84	86	91	46	75	72	95	88		0,9%
15;	GK	94	87	93	85	82	75	82	97	95	82		0,9%
18;	GK	89	93	87	98	65	81	90	76	82	71		0,9%
12;	GK	89	315	282	268	264	273	226///	370	476	408		1

Vers. 3: öfters hämolysiertes Blut ; 0,9% NaCl-Inf

ANZ	0	45	105	165	220//230	240	260	300	330	360/	390	41	
GK	92	52	88	56	128	84	153	77	86	79	72	90	79

/ = Placebo-Inj. // = B-PC-Inj. /// = Adrenalin-Inj.

Tab.16;

Insulin-Spiegel im Plasma (Vers.1: im Vollblut)
= IS (uE/ml)

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.															Infusion
1;	ANZ	0	105	165	//230	250	360	375							
	IS	3	110	187	147	233	232	175							10%Glu
5;	ANZ	0	45	105	165	220	//235	255	315	340	375	405			10%Glu
	IS	115	184	288	223	291	167	39	284	200	300	193			
8;	ANZ	0	45	105	165	220	//255	280	//295	315	345				10%Glu
13;	IS	50	193	187	167	182	225	178	144	245	76				10%Glu
16;	IS	98	242	262	252	233	204	280	230	179	153				10%Glu
	IS	78	164	139	130	58	131	350	206	440	115				5%Glu
2;	ANZ	0	50	105	165	220	//230	250	315	355	375	400	430		
	IS	72	32	275	315	167	-	186	310	295	300	171	230	10%Fru	
6;	ANZ	0	45	105	165	220	//235	255	315	340	375	405			
	IS	35	42	35	42	29	36	99	37	36	38	36		10%Fru	
11;	ANZ	0	45	105	165	220	//255	280	//295	315	345				
14;	IS	21	142	162	24	272	38	360	2	86	184			10%Fru	
17;	IS	48	38	28	34	35	44	27	37	38	36			10%Fru	
	IS	110	109	96	58	112	68	104	//134	52	92			5%Fru	
								(Ro.comp.)							
4;	ANZ	0	45	105	165	220	//235	255	315	345	380	410			
	IS	144	117	103	179	53	39	129	140	209	257	99		0,9%NaCl	
7;	ANZ	0	45	105	165	220	//235	255	315	340	375	405			
	IS	33	31	18	26	22	29	31	23	18	27	32		0,9%NaCl	
9;	ANZ	0	45	105	165	220	//255	280	//295	315	345				
11;	IS	22	56	32	36	19	21	21	29	19	31			0,9%NaCl	
15;	IS	154	58	115	128	106	46	138	52	164	420			0,9%NaCl	
18;	IS	43	55	67	82	140	136	54	103	198	68			0,9%NaCl	
	IS	122	76	44	98	59	117	320	42	66	147			0,9%NaCl	
														(dopp.Vol)	
12;	IS	74	276	153	72	290	//178	94	///400	380	340			10%Glu	
3;	ANZ	0	45	105	165	220	//230	260	300	330	360	415	445		
	IS	235	226	97	175	187	241	186	72	278	33	42	281	0,9%NaCl	

(Bei Versuch 3 oft hämolysierte Blutproben)

/ =Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.17: pH-Werte im Urin ; Mittelwerte ;

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

ANZ	o	30	60	90	120	150	180	210	225	Infusion +	Zahl der
											Versuche
pH	6,3	5,9	5,8	5,9	6,0	6,0	5,8	5,8	5,9	Glucose	n=4
pH	6,3	6,0	5,6	5,9	5,7	5,6	5,5	5,3	5,4	Fructose	n=3
pH	6,3	6,2	6,1	6,3	6,1	5,8	5,7	5,8	5,8	NaCl	n=3
pH	6,3	6,1	5,9	6,0	6,0	5,9	5,7	5,7	5,8	Gesamt	n=10

Tab.18: Glucose-Ausscheidung durch Urin (ug/min); Mittelwerte;
 =GA

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	Infusion +	Zahl der
										Versuche
GA	687	4126	5622	6063	4584	6203	2529	5929	Glucose	n=6
GA	56	78	121	129	194	209	214	216	Fructose	n=5
GA	42	64	62	64	94	58	44	59	NaCl	n=5

Tab.19: Glucose-Konzentration im Plasma; Mittelwerte;
 (mg/100 ml) =GK

ANZ	o	45	105	165	220	Infusion +	Zahl der
							Versuche
GK	85	159	169	197	209	Glucose	n=6
GK	92	88	95	93	88	Fructose	n=5
GK	89	84	89	94	78	NaCl	n=7

Tab.20: Insulin-Spiegel (uE/ml) im Plasma ; Mittelwerte;
 = IS

ANZ	o	45	105	165	220	Infusion +	Zahl der
							Versuche
IS	69	193ip	189	171	200	Glucose	n=6
IS	57	72	119	94	123	Fructose	n=5
IS	107	88	68	103	83	NaCl	n=7
IS	80	119	122	123	133	Gesamt	n=18

ip = interpolierter Wert

Tab.21; Natrium-Ausscheidung durch Urin (uval/min);

= NU

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	275
1; NU	51	42	3	0	3	0	549	0	0	0	0	4
1; NU	ANZ 25	335	350	360 / 14	380 / 3	400	415	9	8	10% Glucose-Inf		
5; NU	ANZ 108	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
		108	458	14	76	37	317	306	218	136	73	118
5; NU	ANZ 145	330	345 / 39	360 / 130	390 -	420	117			10% Glucose-Inf		
8; NU	ANZ 12	30	60	90	120	150	180	210	225 / 99	240	270	285//
		12	15	22	30	106	153	117	99	88	140	112
8; NU	ANZ 88	300	330	360	390	420	-			10% Glucose-Inf		
		88	53	53	73	-						
13; NU	ANZ 30	30	60	90	120	150	180	210	225 / 172	240	270	285//
16; NU		30	53	423	312	235	124	96	172	105	81	87
		29	135	199	293	205	172	39	93	38	0	0
13; NU	ANZ 300	330	360	390	420					10% Glucose-Inf		
16; NU		84	41	139	58	64				5% Glucose-Inf		
		25	17	17	110	168						
2; NU	ANZ 1	30	60	90	120	150	180	210	225//	235	270	300
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
2; NU	ANZ 2	330	360 / 0	380 / 6	410	440	-			10% Fructose-Inf		
		2	0	6	2	-						
6; NU	ANZ 24	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
		24	19	18	29	43	38	117	145	47	33	212
6; NU	ANZ 25	330	345 / 37	360 / 72	390	420	-			10% Fructose-Inf		
		25	37	72	39	-						
10; NU	ANZ 59	30	60	90	120	150	180	210	225 / 10	240	270	285//
14; NU		59	68	34	10	19	21	0	10	8	4	0
17; NU		211	222	241	285	121	135	166	129	94	146	57
		66	66	71	11	21	13	14	14	26	49	61//
												(Ro.comp.)
10; NU	ANZ 0	300	330	360	390	420				10% Fructose-Inf		
14; NU		0	0	6	0	14				10% Fructose-Inf		
17; NU		122	53	39	27	8				5% Fructose-Inf		
		51	109	56	37	0						

Tab.21; Forts. Natrium-Ausscheidung durch den Urin (uval/min)

Vers.

Nr.

4;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	245	265	300
	NU	17	17	6	108	418	452	498	481	213	220	159
4;	ANZ	330	350 /	375	405	435						
	NU	930	427	512	2355	610			0,9% NaCl-Inf			
7;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	NU	12	21	39	130	303	506	475	464	221	193	541
7;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
	NU	519	758	640	596	1238			0,9% NaCl-Inf			
11;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
	NU	158	204	278	452	303	365	635	104	928	718	978
15;	NU	570	1004	1290	865	1047	887	745	968	1155	565	887
18;	NU	36	242	533	1066	1298	1328	1083	1316	1555	1305	1182
12;	NU	11	6	47	62	51	43	15	16	14	10	39//
11;	ANZ	300	330	360	390	420						
	NU	717	762	1712	1672	1452			0,9% NaCl-Inf			
15;	NU	880	882	780	1212	1137			0,9% NaCl-Inf			
18;	NU	1034	650	1774	1385	1853			0,9% NaCl-Inf (dopp.Vol)			
12;	NU	114	79	69	60	92			10% Glucose-Inf			

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.22; Natrium-Konzentration im Plasma (mval/l);

= NK

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.							Infusion
	ANZ	o	105	230//250	360/	375	
1;	NK	150	158	146	180	192	10% Glucose
	ANZ	o	105	220//235	340/	375	
5;	NK	189	204	156	150	148	10% Glucose
	ANZ	o	105	220/	255	280//295	315
8;	NK	144	175	155	155	176	153
13;	NK	150	150	178	182	151	168
16;	NK	150	134	142	131	133	138
							5% Glucose
	ANZ	o	105	220//230	355/	375	
2;	NK	154	134	195	142	144	130
	ANZ	o	105	220//235	340/	375	
6;	NK	163	152	142	148	152	192
	ANZ	o	105	220/	255	280//295	315
10;	NK	164	158	165	156	160	160
14;	NK	179	182	173	166	182	198
17;	NK	141	153	146	141	139//146	136
							(Ro.comp.)
	ANZ	o	105	220//235	345/	380	
4;	NK	165	159	156	204	174	145
	ANZ	o	105	220//235	340/	375	
7;	NK	169	174	160	155	186	156
	ANZ	o	105	220/	255	280//295	315
9;	NK	152	145	150	255	280	295
11;	NK	160	149	148	192	156	171
15;	NK	138	149	143	146	140	152
18;	NK	140	148	148	146	146	146
							0,9% NaCl (dopp.Vol.)
12;	NK	156	150	157	140	152///140	142
							10% Glucose
	ANZ	o	105	220//230	360/	370	
3;	NK	144	186	174	168	201	189
							0,9% NaCl

(bei Versuch 3: teilweise hämolysierte Blutproben)

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.23: Kalium-Ausscheidung durch Urin (uval/min)

= KU

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.

Nr.

1;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	240//	255	275
	KU	57	24	9	3	4	3	15	176	2	5	4
1;	ANZ	335	350	360 /	380	400	415					
	KU	21	10	20	44	36	43			10% Glucose-Inf		
5;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KU	52	79	4	14	55	42	16	17	10	16	9
5;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
	KU	24	4	11	-	117				10% Glucose-Inf		
8;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
13;	KU	29	44	17	8	21	18	13	8	18	20	11
16;	KU	9	15	57	45	31	41	17	26	19	11	22
16;	KU	49	95	78	176	122	95	48	98	38	26	19
8;	ANZ	300	330	360	390	420						
13;	KU	10	22	12	19	-				10% Glucose-Inf.		
16;	KU	22	16	26	11	11				10% Glucose-Inf		
16;	KU	25	25	26	78	89				5% Glucose-Inf		
2;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	235	270	300
	KU	21	1	10	7	10	9	7	1	5	4	5
2;	ANZ	330	360 /	380	410	440						
	KU	3	2	6	3	-				10% Fructose-Inf		
6;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KU	61	69	83	69	101	36	57	50	22	18	15
6;	ANZ	330	345 /	360	390	420						
	KU	9	15	39	14	-				10% Fructose-Inf		
10;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
14;	KU	61	69	59	29	35	41	22	21	15	14	24
17;	KU	87	60	58	57	42	41	50	36	27	45	15
17;	KU	93	122	134	45	70	33	30	25	39	95	53//
												(Ro.com
10;	ANZ	330	360	390	420							
14;	KU	10	13	14	18					10% Fructose-Inf		
17;	KU	28	20	22	11					10% Fructose-Inf		
17;	KU	51	47	28	45					5% Fructose-Inf		

Tab.23; Forts. Kalium-Ausscheidung durch Urin (uval/min)

Vers.												
Nr.												
4;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	245	265	300
	KU	27	21	3	25	113	146	161	62	65	52	40
4;	ANZ	330	350	375	405	435			0,9% NaCl-Inf			
	KU	205	75	80	152	81						
7;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225//	240	270	300
	KU	29	37	53	76	48	64	70	41	27	24	24
7;	ANZ	330	345	360	390	420			0,9% NaCl-Inf			
	KU	52	85	70	34	65						
11;	ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225 /	240	270	285//
15;	KU	69	76	85	108	59	67	53	67	49	75	71
18;	KU	115	186	138	84	65	56	53	53	69	38	37
	KU	88	99	105	273	181	142	158	110	175	109	119
12;	KU	55	23	58	69	0	29	11	16	13	14	35 ///
11;	ANZ	300	330	360	390	420			0,9% NaCl-Inf			
	KU	86	65	73	109	73			0,9% NaCl-Inf			
15;	KU	60	25	68	79	69			0,9% NaCl-Inf (dopp.			
18;	KU	113	47	185	165	100			Vol.)			
12;	KU	43	31	16	12	17			10% Glucose-Inf			

/ = Placebo-Injektion; // = E-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.24: Kalium-Konzentration im Plasma (mval/l);

= KK

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.	ANZ	o	105	230//250	360/	375	Infusion
1; KK	3,9	2,9	3,5	2,8	3,1	3,0	10% Glucose
5; KK	4,6	3,9	3,0	2,8	3,1	3,4	10% Glucose
8; KK	3,9	4,0	3,5	3,5	3,3	3,1	10% Glucose
13; KK	4,0	2,8	3,2	2,8	2,9	3,1	10% Glucose
16; KK	4,0	3,5	3,5	2,9	3,2	3,4	5% Glucose
2; KK	3,3	3,3	4,2	3,1	3,2	2,9	10% Fructose
6; KK	4,5	3,5	3,6	3,4	3,3	3,8	10% Fructose
10; KK	3,9	3,1	3,1	3,2	3,3	3,1	10% Fructose
14; KK	4,3	3,4	3,8	2,7	3,0	4,5	10% Fructose
17; KK	3,7	3,2	3,3	3,3	3,2//2,5	2,8	5% Fructose
					(Ro.comp.)		
4; KK	4,2	4,6	4,1	3,8	3,9	3,4	0,9% NaCl
7; KK	3,9	3,9	4,0	4,1	4,6	4,0	0,9% NaCl
9; KK	3,8	3,2	2,8	2,8	2,9	2,9	0,9% NaCl
11; KK	3,3	3,3	3,4	3,0	3,4	3,3	0,9% NaCl
15; KK	3,4	3,0	3,1	3,0	3,1	2,8	0,9% NaCl
18; KK	3,7	3,2	3,2	3,1	3,0	3,1	0,9% NaCl (dopp.Vol.)
12; KK	3,8	3,5	3,4	3,7	3,6//3,1	3,2	10% Glucose
3; KK	3,6	3,8	3,8	3,6	3,1	4,3	0,9% NaCl

(bei Versuch 3: öfters hämolysierte Blutproben)

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.25; Natrium-Ausscheidung durch Urin (uval/min) ;Mittelwerte;
= NU

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	Infusion +	Zahl der
NU	40	118	118	128	106	134	187	99	Glucose	n=6
NU	72	75	72	84	40	41	59	58	Fructose	n=5
NU	158	297	429	524	673	707	687	814	NaCl	n=5

Tab.26; Kalium-Ausscheidung durch Urin (uval/min); Mittelwerte;
= KU

ANZ	30	60	90	120	150	180	210	225	Infusion +	Zahl der
KU	41	46	37	52	38	38	20	56	Glucose	n=6
KU	64	64	68	41	51	32	33	26	Fructose	n=5
KU	65	83	66	113	93	95	99	66	NaCl	n=5
KU	56	63	56	68	59	53	48	50	Gesamt	n=16

Tab.27; Natrium-Konzentration im Plasma (mval/l); Mittelwerte;
= NK

ANZ	0	105	220	Infusion +	Zahl der
NK	156	161	155	Glucose	n=6
NK	160	155	164	Fructose	n=5
NK	152	158	154	NaCl	n=7
NK	156	158	157	Gesamt	n=18

Tab.28; Kalium-Konzentration im Plasma (mval/l); Mittelwerte;
= KK

ANZ	0	105	220	Infusion +	Zahl der
KK	4,0	3,5	3,3	Glucose	n=6
KK	3,9	3,3	3,6	Fructose	n=5
KK	3,7	3,5	3,4	NaCl	n=7
KK	3,8	3,4	3,4	Gesamt	n=18

Tab.29; Freie Fettsäuren im Plasma (uval/l);

= FFS

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.

Nr.

ANZ	o	165/	255	280//	295	315	Infusion
13; FFS	196	122	125	122	116	122	10% Glucose
16; FFS	213	159	138	138	165	149	5% Glucose
14; FFS	182	228	324	312	218	314	10% Fructose
17; FFS	165	279	197	126	196	184	5% Fructose
15; FFS	392	373	425	410	416	397	0,9% NaCl
18; FFS	195	205	322	341	273	329	0,9% NaCl (dopp.Vol.)

(bei Vers.17 wurde statt Ronicol^R=B-PC Ronicol compositum^R injiziert)

Tab.30; Freie Fettsäuren im Plasma (uval/l); Mittelwerte;

ANZ	o	165/	255	280//	295	315	Infusion + Zahl der
FFS	204	440	131	130	140	135	Glucose Versuche
FFS	173	253	260	219	107	262	n=2
FFS	293	289	373	375	344	363	Fructose n=2
FFS	223	227	258	241	230	253	NaCl n=2
							Gesamt n=6

Tab.31; Hämatokrit (%); Mittelwerte;

= HKT

ANZ	5 vor //	10 nach	B-PC-Injektion
HKT	25	35	alle drei Infusionsart n=13

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.;

Tab. 32; Hämatokrit (%);

$$= \text{HKT}$$

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers. Nr.	ANZ	240//250	270	360/	375	405						Infusion
1; HKT		37,5	26,5	19	19	19						10% Glu
5; HKT	ANZ 45 24	220//255 22	315 36	340/ 24	375 24							10% Glu
8; HKT	ANZ 0 27	45 -	105 -	165 23	220/ 23	255 -	280//295 21	315 42	345 32			10% Glu
13; HKT		24	23	24	24	21	-	31	27	21		10% Glu
16; HKT		33	33	34	33	-	30	33	40	34	30	5% Glu
2; HKT	ANZ 0 35	50 25	105 33	165 35	220//230 35	260 43	315 40	355/ 38	375 35	400 39		10% Fru
6; HKT	ANZ 0 26	45 24	165 23	220//235 19	255 37	340/ 34	375 25					10% Fru
10; HKT	ANZ 0 22	45 -	105 20	165 -	220/ 20	255 19	280//295 23	315 -	345 28			10% Fru
15; HKT		24	24	23	24	22	23	28	-	23		10% Fru
17; HKT		25	24	24	24	23	24//	37	32	27		5% Fru
(Ro.comp.)												
4; HKT	ANZ 0 32	45 -	165 27	220//235 25	255 -	345/ 34	380 26					0,9% NaCl
7; HKT	ANZ 0 25	45 25	165 25	220//235 23	255 35	340/ 27	375 25					0,9% NaCl
9; HKT	ANZ 0 14	45 14	105 -	165 17	220/ 15	255 17	280//295 15	315 -	345 18			0,9% NaCl
11; HKT		24	22	23	22	17	23	33	27	25		0,9% NaCl
15; HKT		28	23	23	23	25	25	28	27	28		0,9% NaCl
18; HKT		27	24	24	25	25	24	33	28	24		0,9% NaCl
12; HKT		29	33	27	30	-	27	30///39	29	-		(dopp.Vol.) 10% Glu

/ = Placebo-Injektion; // = B-FC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

die fehlenden Werte sind durch Zerbrechen der HKT-Röhrchen (beider) in der Zentrifuge bedingt;

Tab.33: pH-Werte des Urins:

ANZ = Abnahmezeiten (min) nach Infusionsbeginn

Vers.

Nr.

5;	ANZ pH	0 6,6	30 6,3	60 6,0	90 6,1	120 6,1	150 6,1	180 5,9	210 6,2	225// 6,3	240 6,1	270 6,3
5;	ANZ pH	300 6,5	330 6,4	345/ 6,3	360 6,1	390 6,0	420 6,0	10% Glucose-Inf				
8; 13; 16;	ANZ pH pH	0 6,2 6,5	30 5,9 6,4	60 5,7 6,2	90 5,7 6,5	120 6,3 6,6	150 6,0 6,6	180 6,0 6,4	210 5,8 6,2	225 / 5,7 6,5	240 5,4 6,5	270 5,3 6,2
8; 13; 16;	ANZ pH pH	285// 5,3 6,4	300 5,4 6,2	330 5,0 5,7	360 5,0 6,4	390 5,4 6,3	420 - 6,2	10% Glucose-Inf 10% Glucose-Inf 5% Glucose-Inf				
8; 13; 16;	ANZ pH pH	285// 5,3 5,7	300 5,4 6,2	330 5,0 6,1	360 5,0 5,6	390 5,4 5,4	420 - 5,1	10% Glucose-Inf 10% Glucose-Inf 5% Glucose-Inf				
6;	ANZ pH	0 6,1	30 6,0	60 5,7	90 5,9	120 5,7	150 5,9	180 5,6	210 5,0	225// 5,2	240 5,3	270 5,4
6;	ANZ pH	300 5,3	330 5,8	345 / 5,7	360 5,5	390 5,6	420 5,4	10% Fructose-Inf				
14; 17;	ANZ pH pH	0 5,2 7,6	30 6,2 6,0	60 5,7 5,5	90 5,8 6,2	120 6,0 5,5	150 5,9 5,2	180 5,8 5,1	210 5,7 5,4	225 / 6,0 5,1	240 5,8 5,5	270 5,8 5,2
14; 17;	ANZ pH pH	285// 5,9 5,4// (Ro.comp.)	300 5,8 5,3	330 5,6 5,3	360 6,0 5,5	390 6,3 5,7	420 6,2 5,6	10% Fructose-Inf 5% Fructose-Inf				
7;	ANZ pH	0 6,0	30 6,1	60 6,2	90 6,2	120 6,1	150 6,1	180 6,2	210 6,2	225// 6,1	240 6,1	270 6,2
7;	ANZ pH	300 6,2	330 6,0	345 / 6,1	360 6,3	390 6,3	420 6,4	0,9 % NaCl-Inf				
15; 18;	ANZ pH pH	0 5,9 7,0	30 5,9 6,8	60 6,1 6,2	90 6,1 6,6	120 6,2 6,1	150 5,8 5,5	180 5,8 5,3	210 5,8 5,5	225 / 6,1 5,3	240 6,2 5,6	270 6,1 5,8
15; 18;	ANZ pH pH	285// 6,2 5,8	300 6,2 5,8	330 6,1 6,0	360 6,3 5,6	390 6,5 5,8	420 6,5 5,6	0,9% NaCl-Inf 0,9% NaCl-Inf (doppn				

/ = Placebo-Injektion; // = β -FC-Inj.;

Tab.34: Harnzeitvolumen (ml/min) =HZV; Mittelwerte;

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I.//15+	45+	75+
HZV ^a	2,82	5,52	8,64	12,53	10,36	9,11	10,66	9,38	11,17	5,75
HZV ^b	5,88	5,38	5,00	5,14	8,61	9,38	8,62	8,89	10,48	7,20
HZV ^c	4,08	5,58	4,99	5,01	6,49	7,63	6,70	7,07	9,83	6,86
HZV ^d	4,26	5,49	6,21	7,56	8,48	8,71	6,64	8,45	10,49	6,60
HZV ^e	1,80	3,63	10,23	14,23	7,33	7,13	3,40	7,87	9,47	8,87

ANZ	105+	135+	Infusion + Zahl der Versuche	
HZV ^a	8,65	9,90	Glucose	n=5
HZV ^b	8,58	8,14	Fructose	n=5
HZV ^c	9,41	9,67	NaCl	n=5
HZV ^d	8,88	9,19	Gesamt	n=15
HZV ^e	4,93	5,53	Glucose	n=1

ANZ	75-	45-	15-	v.I. /15+	45+	Infusion + Zahl der Vers.	
HZV ^a	9,71	10,52	11,74	11,33	10,94	9,29	Glucose n=6
HZV ^b	6,79	6,37	8,00	8,94	9,38	7,08	Fructose n=5
HZV ^c	6,50	5,35	7,52	8,28	9,26	8,80	NaCl n=5
HZV ^d	7,79	7,61	9,25	9,63	9,93	8,44	Gesamt n=16

/ = Placebo-Injektion; // = B-FC-Inj. ; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.35: Kreatinin-Clearance =KC (ml/min); Mittelwerte;

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I//15+		45+	75+	105+	135+	Inf. +Zahl d.Ver
KC	220	197	152	170	173	184	175	130	141	140	149	132	151	Glu; 5
KC	157	94	98	121	145	121	127	126	168	102	128	122	98	Fru; 5
KC	153	153	123	158	187	183	165	166	179	112	164	173	168	NaCl; 5
KC	176	148	124	149	168	162	155	140	162	118	147	142	139	Ges.; 1
KC	97	89	251	166	52	85	37	133///131		79	69	60	92	Glu; 1

ANZ	75-	45-	15-	v.I./15+		45+	Infusion + Zahl der Versuche							
KC	212	166	159	154	149	147	Glucose		n=6					
KC	88	126	126	106	113	91	Fructose		n=5					
KC	148	137	179	191	184	158	NaCl		n=5					
KC	140	144	155	150	148	133	Gesamt		n=16					

Tab.36: Harnstoff-Clearance =HC (ml/min); Mittelwerte;

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I//15+		45+	75+	105+	135+	Inf. +Zahl d.Vers.
KC	177	168	97	126	126	97	95	47	51	86	77	58	28	Glu; 5
KC	302	77	84	99	128	83	71	81	97	59	65	58	47	Fru; 5
KC	97	108	88	101	120	113	97	96	95	60	88	99	99	NaCl; 5
KC	192	118	90	109	125	98	88	74	81	68	77	72	62	Ges; 15
KC	203	192	530	288	63	114	39	164///151		60	57	48	81	Glu; 1

ANZ	75-	45-	15-	v.I./15+		45+	Infusion + Zahl der Versuche							
KC	166	139	88	81	85	70								
KC	76	100	105	76	67	55								
KC	105	92	114	116	118	94								
KC	119	113	102	90	90	73								

/ = Placebo-Inj.; // = B-FC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.37: Glucose-Ausscheidung durch Urin =GA (ug/min); Mittelwerte;

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I.//15+	45+	75+	
GA ^a	2421	4678	4816	7116	7357	7746	10729	3678	18956	2105	3678
GA ^b	119	123	169	178	234	219	182	231	284	178	269
GA ^c	69	67	69	62	58	88	67	57	53	44	72
GA ^d	108	100	151	135	111	171	79	139///5650	2680	282	

ANZ	105+	135+	Infusion + Zahl der Versuche	
GA ^a	4286	5288	Glucose	n=5
GA ^b	246	218	Fructose	n=5
GA ^c	87	50	NaCl	n=5
GA ^d	125	155	Glucose	n=1

ANZ	75-	45-	15-	v.I. /15+	45+	Infusion + Zahl der Vers.		
GA	1724	687	3927	3643	6017	13354	Glucose	n=6
GA	185	206	222	223	253	171	Fructose	n=5
GA	86	53	55	67	88	76	NaCl	n=5

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj. ; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.38: Glucose-Konzentration im Plasma =GK (mg/100 ml) ; Mittelwerte;

ANZ	vor Inf.- beginn	180-	120-	60-	5- //	10+	30+	60+	Inf. + Zahl d. Vers.	
GK	85	161	193	178	190	217	173	166	Glucose	n=5
GK	92	91	89	93	87	117	19	88	Fructose	n=5
GK	89	92	90	77	90	85	99	84	NaCl	n=7
GK	89	282	268	264	226///	370	476	408	Glucose	n=1

ANZ	60-	5- /	30+	60+	Inf. + Zahl d. Vers.	
GK	209	220	236	211	Glucose	n=6
GK	91ip	97	95	95	Fructose	n=5
GK	92ip	78	80	80	NaCl	n=7

ip = interpolierte Werte; Injektionen wie Tab.37;

Tab.39; Insulin-Spiegel im Plasma (uE/ml); Mittelwerte;

= IS

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ	vor Inf.- beginn	180-	120-	60-	5-	//10+	30+	60+	Infusion	+ Zahl d.V.
IS	68	164ip	189	176	249	196	227ip	147ip	Glucose	n=5
IS	57	72	30	92	137	77	92	125ip	Fructose	n=5
IS	107	71	91	75	113	52	126	123	NaCl	n=7
IS	81	97	102	110	160	102	148	131	Gesamt	n=17
IS	74	153	72	290	94///400		380	340	Glucose	n=1

ANZ 60- 5- / 30+ 60+

IS	169ip	199	202	219					Glucose	n=6
IS	98ip	150	97	139					Fructose	n=5
IS	82ip	83	92	135					NaCl	n=7
IS	115	140	130	172					Gesamt	n=18

ip = interpolierte Werte

Tab.40; Natrium-Ausscheidung durch Urin (uval/min); Mittelwerte;

= NU

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I//15+	45+	75+	
NU ^a	160	227	112	105	58	109	105	83	66	38	70
NU ^b	74	65	35	39	44	33	63	52	44	39	63
NU ^c	426	484	538	563	636	919	712	758	613	541	953
NU ^d	47	62	51	43	15	14	10	39///114	179	69	

ANZ 105+ 135+ Infusion + Zahl der Versuche

NU ^a	159	91							Glucose	n=5
NU ^b	18	18							Fructose	n=5
NU ^c	1143	1118							NaCl	n=5
NU ^d	60	92							Glucose	n=1

ANZ 75- 45- 15- v.I./ 15+ 45+ Infusion + Zahl der Vers.

NU	112	106	71	72	63	48			Glucose	n=6
NU	38	76	41	36	41	48			Fructose	n=5
NU	612	656	782	902	958	1107			NaCl	n=5

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.41: Natrium-Konzentration im Plasma (mval/l); Mittelwerte;
=NK

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ	5- //	10+	30+	Infusion + Zahl der Versuche	
NK	152	157	164ip	Glucose	n=5
NK	163	158	164ip	Fructose	n=5
NK	173	184	185ip	NaCl	n=7
NK	164	169	173ip	Gesamt	n=17
NK	152///	140	142	Glucose	n=1

ip = interpolierte Werte

ANZ	5- /	30+			
NK	162	157	Glucose	n=6	
NK	156	157	Fructose	n=5	
NK	164	175	NaCl	n=7	
NK	161	164	Gesamt	n=18	

Tab.42: Kalium-Ausscheidung durch Urin (uval/min); Mittelwerte;
= KU

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I//	15+	45+	75+
KU ^a	52,2	66,4	37,3	34,2	27,4	23,9	49,8	14,1	14,2	16,1	18,7
KU ^b	66,6	40,2	47,9	38,1	42,6	25,1	43,6	28,6	24,5	22,1	20,0
KU ^c	76,8	105	72,2	73,2	85,0	101	90,6	66,0	70,2	42,6	78,0
KU ^d	65,2	70,4	52,4	48,5	51,6	49,8	61,3	36,2	36,3	26,9	38,9
KU ^e	58	69	0	29	11	13	14	35///	43	31	16

ANZ	105+	135+	Infusion + Zahl d. Versuche	
KU ^a	28,3	38,7	Glucose	n=5
KU ^b	15,2	23,0	Fructose	n=5
KU ^c	122	78,4	NaCl	n=5
KU ^d	55,1	46,7	Gesamt	n=15
KU ^e	12	17	Glucose	n=1

ANZ	75-	45-	15-	v.I./	15+	45+		
KU	32,3	35,4	20,4	28,7	23,8	21,4	Glucose	n=6
KU	33,7	27,0	23,9	19,8	25,2	34,1	Fructose	n=5
KU	76,2	65,8	104	78,0	88,6	81,6	NaCl	n=5
KU	46,5	42,3	47,7	41,3	44,5	45,7	Gesamt	n=16

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

Tab.43; Kalium-Konzentration im Plasma (mval/l); Mittelwerte:

= KK

ANZ = Abnahmezeiten (min) vor (-) und nach (+) Injektion

ANZ 5- // 10+ 30+ Infusion + Zahl d. Versuche

KK	3,1	3,0	3,2ip	Glucose	n=5
KK	3,4	3,3	3,4ip	Fructose	n=5
KK	3,4	3,3	3,3ip	NaCl	n=7
KK	3,3	3,2	3,3ip	Gesamt	n=17
KK	3,6///3,1	3,2		Glucose	n=1

ip = interpolierte Werte

ANZ 5- / 30+

KK	3,3	3,2	Glucose	n=6
KK	3,3	3,1	Fructose	n=5
KK	3,4	3,3	NaCl	n=7
KK	3,3	3,2	Gesamt	n=18

Tab.44; pH-Werte im Urin ; Mittelwerte;

ANZ	195-	165-	135-	105-	75-	45-	15-	v.I./15+	45+	75+	
pH ^a	5,9	6,0	6,0	5,9	5,8	5,7	5,8	5,9	5,8	5,7	5,8
pH ^b	6,0	5,7	5,6	5,5	5,6	5,6	5,3	5,5	5,4	5,4	5,6
pH ^c	6,2	6,1	5,8	5,7	5,8	6,0	6,0	6,0	6,0	6,1	6,0
pH ^d	6,0	5,9	5,8	5,7	5,7	5,8	5,7	5,8	5,7	5,7	5,8

ANZ 105+ 135+ Infusion + Zahl d. Versuche

pH ^a	5,8	5,8	Glucose	n=4
pH ^b	5,9	5,7	Fructose	n=3
pH ^c	6,1	6,2	NaCl	n=3
pH ^d	5,9	5,9	Gesamt	n=10

ANZ 75- 45- 15- v.I./ 15+ 45+

pH	6,1	6,0	5,9	5,9	5,8	5,7	Glucose	n=4
pH	5,5	5,4	5,6	5,6	5,6	5,5	Fructose	n=3
pH	5,8	5,7	5,7	5,8	6,0	6,0	NaCl	n=3
pH	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	Gesamt	n=10

/ = Placebo-Injektion; // = B-PC-Inj.; /// = Adrenalin-Inj.;

SIGNIFIKANZBERECHNUNG

Symbole	(in der Reihenfolge ihres Auftretens)
n	Anzahl der Proben
$\bar{x}$	Arithmetisches Mittel
s_x	Standardabweichung
V_k	Variationskoeffizient
$s_{\bar{x}}$	Standardabweichung des arithmetischen Mittels
v	Freiheitsgrade
t	Ergebnis des t-Testes
p	Kritische Schranke einer t-Verteilung

zu S.21 : Abfall der Kalium-Konzentration im Plasma (Gesamt)

	n	$\bar{x}$	s_x	V_k	$s_{\bar{x}}$	v	t	p
Zeit 0:	18	3,878	0,366	9,430	0,086			
Zeit 105:	18	3,450	0,450	13,04	0,106	34	3,136	<0,0025

Der Abfall ist also hochsignifikant.

zu S. 56 : Unterschied in den Insulinwerten bei Heparinzugabe

I: ohne Heparin II: mit 1500 E Heparin /5ml Plasma

III : mit 3000 E Heparin /5ml Plasma

	n	$\bar{x}$	s_x	V_k	$s_{\bar{x}}$
I	6	12,00	1,628	13,56	0,665
II	6	17,56	1,897	10,74	0,775
III	6	19,46	5,485	28,17	2,239
	v	t	p		
I u. II	10	5,548	<0,005	= hochsignifikant	
II u. III	10	0,769	>0,200	= kein signifikanter Unterschied	
I u. III	10	3,201	<0,010	= hochsignifikant	

LITERATUR

1. Aherne F.: Absorption and utilization of sugars by the baby pig. *J.Anim.Sci.*29: 444-50 Sep.69
2. Ammon H.F.: Studies on the mechanism of the glycogenolytic action of nicotinic acid. *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharm.* 264: 214 1969
3. Ammon H.F., Estler: The effect of nicotinic acid on glycolytic carbohydrate breakdown in the liver. *Life Sciences* 6: 641-7 1967
4. Anderson D.M. : The i.v. glucose tolerance test in the pig. *Quart.J.Exp.Physiol.* 55: 104-11 Apr.70
5. Arvy L.: The kidney and nicotinic acid. *Laval.med.* 40: 571-9 1969
6. Ayensley, Green A.: Serum-insulin or plasma-insulin? *Lancet* 1: 318-9 5.Feb.72
7. Baer P.G., Navar L.G., Guyton A.C.: Renal autoregulation, filtration rate and electrolyte excretion during vasodilatation. *Amer.J.Physiol.* 219: 619-25 Sep70
8. Baer P.G., Navar L.G., Loflin J.H.: A chronically implantable bladder canula for dogs. *J.Appl.Physiol.* 27:904-5 Dec 69
9. Bally P.: Influence of nicotinic acid on free fatty acids in adipose tissue and isolated fat cells. *B^XS.*419
10. Barthelmai W.: Enzymatische Bestimmung der Glucose in Blut, Liquor und Urin. *Klin.Wschr.* 40:585 1962
11. Bartels H.: Serumkreatinin und Kreatininclearance *Med.Welt* 23: 961-3 1972
12. Berghard : Fructose and acidosis. *Lakartidningen* 68: 2706-12 2.june 71 (Swe)
13. von Berlepsch K., Gey K.F., Malanowski H.: Urinary excretion of electrolytes after the administration of 8-pyridylcarbinol to rats. *B^X. S.*1059-62
14. Brenner G.: Influence of xanthinol nicotinate on blood sugar level and free fatty acids in rats. *Arzneimittelforschung* 21: 1179-83 Aug.71
15. Brochner G.B., Mortenser: The effect of glucose on the glomerular filtration rate in normal man. *Acta Med.Scand.* 189: 109-11 Jan-Feb.71

16. Büber V., Felber J.P.: Blood level of various hormones in man treated with B-pyridylcarbinol. B^x. S.977-85
17. Büber V., Felber J.P.: Action of B-pyridylcarbinol on free fatty acid mobilisation in man. B^x. S.193-6
18. Campbell, Dickinson, Slater,: Clinical physiology 3.ed. S.181
19. Carlson L.A.: Nicotinic acid : its metabolism and its effect of plasma free fatty acid. B^x. S.157-65
20. Carlson L.A., Orö T.: The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Acta Med. Scand.172:641
21. Cerasi E.: The occurrence of low insulin response to glucose-infusion to children. Diabetologia 6:85-9 Apr.70
22. Cerasi E., Luft R.: The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. Acta endocr. (Kopenhagen) 55: 278 1967
23. Cerasi E., Luft R.: Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion. Acta endocr. (Kopenhagen)55:305 1967
24. Corvilain J., Tagnon R.: Effects of fructose infusion on glucose uptake and circulation insulin-like activity in normal man. J.Physiol.(London) 155: 337 1961
25. Deckert T.: The antigenicity of pig insulin . Diabetologia 6: 15-20 Feb.70
26. Doi K.:Effect of nicotinic acid on plasma free fatty acid level and basal energy metabolism in man. J.Physiol. Soc.Jap.31:705-6 1969
27. Dziedin T., Svedmyr N., Hundholm L.: Influence of nicotinic acid on the carbohydrate metabolism; relationship with adrenergic receptors. B^x. S.747-51
28. Exton J.H., Lewis S.B., Park C.P.: Maximation of in vitro effects of nicotinic acid on basal and hormone-stimulated glycogenolysis, gluconeogenesis, ureogenesis and ketogenesis in the isolated perfused rat liver. B^x. S.851-9
29. Felber J.P., Büber V.: Effect of nicotinic acid derivate on glucose levels and glucose tolerance in animal and in man. B^x. S.695-710
30. Fröberg S., Boberg J., Carlson L.A., Eriksson M.: Effect of nicotinic acid on the diurnal variation of plasma

levels of glucose, free fatty acids, triglycerides and cholesterol and of urinary excretion of catecholamines. B^x. S. 167-81

31. Fröberg S., Orö L.: The effects of nicotinic acid , phentolamine and nethalide on the plasma free fatty acids and the blood pressure in the dog. Acta Med.Scand. 174 fasc.5:635 1963
32. Gauer, Kramer, Jung: Physiologie des Menschen Bd7: Niere und Wasserhaushalt 1970
33. Gey K.E., Lengsfeld H., Lorch E.: Effect of increasing dosis of B-pyridylcarbinol on plasma free fatty acids of the starved rat. B^x. S. 221
34. Gomez P., Felber J.P.: Effect of B-pyridylcarbinol on rat serum and tissue free fatty acids levels, tissue glyceride levels and tissue glyceride-fatty acid composition. B^x. S.393-407
35. Grant D.B.: Serum insulin or plasma insulin? Lancet 207 22.Jan. 72
36. Gruskin A.B.: Maturational changes in renal blood flow in piglets. Pediat. Res.4:7-13 Jan70
37. Hales C.N., Randle P.J.: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem. J. 88:137 1963
38. Hammerl H.: Therapie mit Progresin^R-Retard. Münchner Med. Wschr. 13. Aug.1971 S.1112
39. Hartmann G.: Effect of B-pyridylcarbinol on sodium excretion in the fasting man. B^x. S.1071-3
40. Hartmann G., Gey K.F., Lorch E.: Effect of B-pyridylcarbinol on plasma free fatty acids in the young male. B^x. S.183-91
41. Hendersson: Serum insulin or plasma insulin? Lancet 2: 1430-1 25 dec.71
42. Herman , Zakin: Fructose metabolism. Mer.J.clin.Nutr. 21:245 1968
43. Hermansen T., Fruett E.D.R., Osnes JB., Ciere F.A.: Blood glucose and plasma insulin in response to maximal exercise and glucose infusion. J.Appl.Physiol. 29: 13-6 Jul70
44. Heuckenkamp P.U., Zöllner N.:Plasmaglukose und Insulinspiegel unter mehrstündiger Glucoseinfusion bei Stoffwechselgesunden Patienten mit asymptomatischen Diabetes. Verh. dtsh. Ges. inn.Med.1970 S.384

45. Husemann B.: Hämodynamics of the isolated kidney under the effect of xanthinol nicotinate. *Arzneimittelforsch.* 20: 1069-70 Aug 70
46. Huttunen K.J.: Fructose in medicine. A review with particular reference to diabetes mellitus. *Postgrad.Med.J.* 47:654-9 Oct 71
47. Irie M.: Effect of nicotinic acid administration on plasma HGH, FFA and glucose in obese subjects and in hypopituitary patients. *Metabolism* 19:972-9 Nov 70
48. Issekutz: The effect of nicotinic acid on renal gluconeogenesis. *Can.J.Physiol. Pharmacol.* 49:102-5 Feb 71
49. Karam J.H., Grodsky G.M., Forsham F.H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 12:197-204 1963
50. Kleeman C.R., Epstein F.H., White C.: The effect of variations in solute excretion and glomerular filtration on water diuresis. *J.Clin.Invest.* 35:749 1956
51. König R., Dauwalder H., Richterich R.: Comparative determinations of glucose concentrations in the urine with polarimetry and an enzyme method. *Schweiz.Med.Wschr.* 101:860-6 June 71
52. Kreisberg R.A.: Insulin secretion in obesity. *New England J.Med.* 276:314-9 1967
53. Kris A.O., Miller R.E., Wherry F.E., Mason J.W.: Inhibition of insulin secretion by infused epinephrine in rhesus monkeys. *Endocrinology* 78:87-97 1966
54. Kuck H.: Steigerung der Nierendurchblutung unter Nikotinsäureeinwirkung. *Med.Klinik* 49:371 1954
55. Kühnau J.: Neuere Studien über Fructose- und Saccharose-Stoffwechsel. *Dtsch. Zahnärztl.Z.* 26: 1028-35 Nov. 71
56. Kuschinsky G., Lüllmann H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972 S.18
57. Landau B.R., Marshall J.S., Craig J.W., Hostetler K.Y., Genuth S.M.: Quantitation of the pathways of fructose metabolism in normal and fructose-intolerant subjects. *J.Lab.Clin.Med.* 78:608-18 Oct 71
58. Laudicina: Behavior of the insulinemic response after oral and i.v. administration of glucose in the normal

subject and obese diabetics. *Folia endocrinol.*(Roma)
22:400-16 Dec 69 (Ita)

59. Lerner, Porte D.Jr.: Epinephrine: Selective inhibition of the acute insulin response to glucose. *J.Clin. Invest.* 50:2453-7 Nov71
60. Levine R.: The mode of excretion of fructose by the dog. *Fed.Proc.* 6:151 1947
61. Levine R., Huddleston B.: The comparative action of insulin in the disposal of intravenous fructose and glucose. *Fed.Proc.* 6:151 1947
62. Liang C.C., Young M.M.P.: Reinvestigation of the effect of adrenaline and noradrenaline on renal function in situ. *J.Physiol.*(London) 220: 19-32 Jan 72
63. Löffler G., Trautschold I.: Influence of nicotinic acid on insulin secretion in vivo and in vitro. *B^x*. S.933-7
64. Long C., Spencer J.L., Kinney J.M., Geiger J.W.: Carbohydrate metabolism in normal man and effect of glucose infusion. *J.Appl.Physiol.* 31:102-9 Jul 71
65. Lorch E., Gey K.F.: Insulin response of blood glucose and glucose tolerance in rats and dogs treated with antilipolytic agents. *B^x*. S.735-46
66. Malherbe C., Heller F., de Gasparo M., de Hertogh R., Hoet J.J.: Insulin response during prolonged glucose infusion. *J.Clin.Endocrin.* 30:535-38 Apr 70
67. Marks V., Frizel D., Tycross R.G., Buchanan K.D.: Effect of β -pyridylcarbinol on glucose tolerance, plasma glucagon, insulin and growth hormone in man. *B^x*. S.961-76
68. Marshall M., Zöllner N.: Excretion of water electrolytes and glucose in men treated with β -pyridylcarbinol. *B^x*. S.1063-70
69. Marshall M., Lydtin H., Krawitz W., Hagen R., Schuckert G., Hess H., Zöllner N.: Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen Medizin. *Res.Exp.Med.* 157:300-16 1972
70. Mc Kiddie M., Jackson I.M.D., Buchanan K.D.: Effect of fasting on glucose and insulin metabolism in obese patients. *Lancet* 1: 285-6 1969
71. Metz R., Friedenbergl R., Mako M.: Effects of repetitive glucose loads on plasma concentrations of glucose, insulin and free fatty acids: paradoxical insulin responses in sub-

- jects with mild glucose tolerance. *J.Clin.Endocr.* 30:602-8 May 70
72. Miettinen T.A., Taskinen M.R., Pelkonen R., Nikkilä E.A.: Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of nicotinic acid. *Acta Med.Scand.* 186:247-53 Oct 69
 73. Modigliani E.: Hormonal response to intravenous fructose in normal and fructoseemic children: A study of insulin and growth hormone secretion. *Rev.Eur.Stud.Clin.Biol.* 15: 882-7 Oct 70
 74. Moore E.S.: Catheterization of the urinary bladder in young female animals. *Biology of Neonate* 16:256-9 1970
 75. Mosher L.R.* Nicotinic acid side effects and toxicity: A review. *Amer.J.Psychiatr.* 126:1290-6 March 70
 76. Müller R.: Kidney function and insulin requirement. *Hippokrates* 41:276-7 June 70
 77. Neikes K.: Nikotinsäure in der Behandlung von Gefäßkrankheiten. *Med.Welt* 1960 S.1977
 78. Nikkilä E.A., Miettinen T.A.: Nicotinic acid and gluconeogenesis in man . B^x. S.753-5
 79. Nowell N.W.: Circadian rhythm of glucose tolerance in laboratory mice. *Diabetologia* 6: 488-92 Oct 70
 80. Orosz L., Michael R., Ziegler M.: Serum insulin or plasma insulin? *Lancet* 2: 1149-50 Nov 71
 81. Pereira J.N.: The plasma FFA rebound induced by nicotinic acid. *Lipid.Res.* 8:239 1967
 82. Pereira J.N.: The biphasic effect of nicotinic acid on plasma FFA levels. *Life Sci.* 10: 1-8 1.Jan 71
 83. Perheentupa J., Raivio K.: Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet* 2: 528 1967
 84. Peterson D.T., Reaven G.M.: Evidence that glucose load is an important determinant of plasma insulin response in normal subjects. *Diabetes* 20: 729-33 Nov 71
 85. Finter E.J., Pattee C.J.: Biphasic nature of blood glucose and FFA change following intravenous nicotinic acid in man. *J.Clin.Endocr.* 27:440 1967
 86. Pitts R.F., Lotspeich W.D., Schiess W.A., Ayer J.L., Miner Ph.: The renal regulation of acid-base balance in man. I. The nature of the mechanism acidifying the urine. *J.Clin.Invest.* 27:48 1948

87. Porte D.Jr.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. J.Clin.Invest. 46:86-94 1967a
88. Porte D.Jr.: B-adrenergic stimulation of insulin release in man. Diabetes 16:150-5 1967b
89. Porte D.Jr., Graber A.L., Kuzuya T., Williams R.H.: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. J.Clin. Invest. 45:228-36 1966
90. Pruett E.D.: Effect of exercise on glucose and insulin response to glucose infusion. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 26: 277-85 Nov 70
91. Raivio K.O., Kekomäki M.P., Mäenpää P.H.: Deletion of liver adenine nucleotides by D-fructose; dose dependence and specificity of the fructose effect. Biochem. Pharmacology 18:2615 1969
92. Renschler Hans: Der Einfluß der Nierenfunktion auf die Glucose-Ausscheidung Gesunder. Habilitationsschrift Heidelberg
93. Renschler H.E., Weicker H., Bayer H.V.: Die obere Normgrenze der Glucose-Konzentration im Urin Gesunder. Dtsch.Med. Wschr. 90: 2349 1965
94. Sassine A.: Hyperglycaemic effect of nicotinamide. J.Physiol.(Paris) 62 Suppl.2:315 1970 (Fre)
95. Schersten B., Fritz H.: Subnormal levels of glucose in urine. JAMA 201:949 1967
96. Schlieff G., Schellenberg B., Reinheimer W.: The effect of B-pyridylcarbinol on glucose tolerance and plasma insulin levels during a glucose infusion test in normal subjects. B^x. S.711-7
97. Schmidt F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin.Wschr. 39:1244 1961
98. Schreiber F.K.: Die Bedeutung der Nikotinsäure in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen. Neue Rundschau für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie Wien Nr. 2 1963
99. Schreiber F.K., Immich H.: Blutdruckverhalten unter hohen Dosen Nikotinsäure. Münchner Med.Wschr. 20:970-2 1970

100. Schrier R., Lieberman R., Ufferman C.R., Harbottle J.A.: Mechanism of antidiuretic effect of B-adrenergic stimulation. J.Clin.Invest. 51:97-111 Jan 72
101. Schubert D.E., Schuster H.P., Baum P.: Physiologische Glucosurie bei verschiedenen Diuresezuständen. Klin. Wschr. 42:619 1964
102. Scott D.: Renal excretion of acid and base in the pig. Quart.J.Physiol. 56:169-77 July 71
103. Shafrir E., Orevi M., Gutman A.: Effect of nicotinic acid on carbohydrate metabolism in adipose tissue. B^x.S.763-71
104. Shipley R.F., Study R.S.: Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal arterial blood pressure. Amer.J.Physiol. 167:676-88 1951
105. Siegenthaler Walter: Klinische Pathophysiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
106. Stowers J.M., Bewsher P.D., Stein J.M., Mowat J.: Effect of nicotinic acid or derivatives on plasma insulin in man. B^x. S. 913-21
107. Thureau K.: Blutkreislauf in der Niere. Verh.Dtsch.Ges. Kreislaufforsch. 33: 1-16 1967
108. Travis S.F., Morrison A.D., Clements R.S., Winegrad A.J., Oski F.A.: Metabolic alterations in the human erythrocyte produced by increases in glucose concentration. The role of the polyol pathway. J.Clin.Invest. 50: 2104-12 Oct 71
109. Tumbleson M.E.: Techniques for handling miniature swine for laboratory procedures. Lab.Anim.Care 18:584-7 Oct 68
110. Vogel G.: Die Bedeutung des Natriums für tubuläre Kaliumtransporte der Amphibienniere. Pflügers Archiv ges. Physiol. 281:89 1964
111. Vogel G., Tervooren U., Stoeckert J.: Untersuchungen zur Abhängigkeit des renal-tubulären Glucose-Transportes vom Ionenangebot sowie des Natrium-Transportes vom Angebot an Glucose. Pflügers Archiv ges Physiol. 288: 359 1966
112. Vogel G., Krämer E., Heym E.: Untersuchung zum Mechanismus der Kalium-Ausscheidung durch die künstlich perfundierte Amphibienniere. Pflügers Archiv ges Physiol. 263:357 1956

113. Vogel G., Kröger W.: Die Bedeutung des Transportes, der Konzentration und der Darbietungsrichtung von Natrium für den tubulären Glucose- und PAH-Transport. Pflügers Archiv ges Physiol 288:342 1966
114. Vogel G., Tervooren U.: Die Bedeutung von Kalium für die renal-tubulären Transporte von Natrium und Calcium und für die Wirkung kardiotoner Steroide. Pflügers Archiv ges. Physiol 284:103 1965
115. Walter L., Riquerez K.J.: Effects of nicotinic acid and β -pyridylcarbinol of glucose and ketone bodies in the isolated liver. B^x. S.869-77
116. von Wartburg J.P., Schürch P.M.: Oxydation of β -pyridylcarbinol by alcohol dehydrogenase. B^x. S.53-62
117. Weirich W.E., Will J.A., Crumpton Ch.W.: A technique for placing chronic indwelling catheters in swine. J.Appl. Physiol. 28:117-9 Jan 70
118. Wieland O., Guder W.: Inhibition of gluconeogenesis in kidney by nicotinic acid. B^x. S.885-94
119. Wilson R.B., Martin M.J.: Plasma insulin concentrations in dogs and monkeys after xyloitol, glucose and tolbutamid infusion. Diabetes 19: 17-22 Jan 70
120. Wright W.R., Rainwater J.C., Tolle L.D.: Glucose assay system: evaluation of a colorimetric hexokinase procedure. Clin.Chem. 17:1010-5 Oct 71
121. Zalitis J., Oliver T.: Inhibition of glucose phosphate isomerase by metabolic intermediates of fructose. Biochem.J. 103:753 1967
122. Ziegler M., Karg U.: Insulinbestimmung Wiss.Z.Karl Marx Universität Leipzig Math.Naturwiss.R. 18:610 1969
123. Zöllner N.: Über die Verwertung und renale Ausscheidung von Fructose während ihrer langdauernden i.v.-Zufuhr. Klin.Wschr. 46:1300-8 Dec 68
124. Zöllner N.: Vergleich der Verwertung von Fructose und Glucose beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zufuhr. Klin.Wschr. 45:848 1967
125. Zöllner N.: A comparison of plasma glucose, urinary excretion and utilization of glucose during several hours lasting intravenous administration of glucose

- to healthy subjects and patients with asymptomatic diabetes. Z.Gesamte Exp.Med. 153:112-30 1970
126. Zöllner N.: Effect of β -pyridylcarbinol on plasma free fatty acids in man. B^X. S.197-8
127. Zöllner N.: Effect of nicotinic acid derivatives on the glucose metabolism of man. B^X. S.719-20
128. Zöllner N., Marshall M.: Effect of β -pyridylcarbinol on plasma insulin in man. B^X. S.901-10

B^X. = Gey K.F., Carlson L.A.: Metabolic effects of nicotinic acid and its derivatives. Hans Huber Publishers; Bern Stuttgart Vienna 1971

DANKVERMERKE

Herrn Prof. Dr. med. N.Zöllner, dem Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. M.Marshall , Assistenzarzt an der Medizinischen Poliklinik der Universität München, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas.

Lebenslauf

- 11.2.49 geboren in Ammerhöfe, Kreis Weilheim,
als einziges Kind des Bergmannes
Wilhelm Fischer und seiner Ehefrau
Hilda
- Sept. 1955 bis dreijähriger Volksschulbesuch in
Juli 1958 Hohenpeißenberg
- Sept. 1958 bis Besuch der Volksschule an der Schleiß-
Juli 1959 heimer Straße in München
- Sept. 1959 bis sechs Klassen am humanistischen Gymna-
Juli 1965 sium Schäftlarn
- Sept. 1965 Übertritt in das humanistische Gymna-
sium St. Stephan in Augsburg
23. 7. 1968 Abitur am humanistischen Gymnasium
St. Stephan
- 15.10. 1968 Immatrikulation an der Ludwig-Maximi-
lians-Universität München als ordent-
licher Studierender der Medizin

30. 9. 1969	Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung
14. 4. 1971	Beendigung der ärztlichen Vorprüfung
1. 10. 1972 bis 30. 9. 1973	Medizinstudium an der Universität London, Großbritannien, für zwei Semester
22. 4. 1974 bis 8. 8. 1974	Staatsexamen an der medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians- Universität München nach elfsemestrigem Fach- und Hochschulstudium

